SAUERSTOFF - BEDÜRFNISS

22102349641

Med
K13667

Digitized by the Internet Archive
in 2016

https://archive.org/details/b28125435

Das

Sauerstoff-Bedürfniss

des Organismus.

Eine farbenanalytische Studie

von

Professor Dr. P. Ehrlich,

I. Assistent der ersten medicin. Universitäts-Klinik in Berlin.

Berlin, 1885.

Verlag von August Hirschwald.

NW. Unter den Linden 68.

WELLCOME
HISTORICAL
MEDICAL
LIBRARY

WELLCOME INSTITUTE
LIBRARY
Acc
Call
No.
QV

QV18 332

Herrn Dr. Th. v. Frerichs,

Wirklichem Geheimen Ober-Medicinalrath und Professor

hochachtungsvoll

gewidmet

vom Verfasser.

Einleitender Theil.

I. Definition der Aufgabe.

Seitdem wir durch die Untersuchungen der letzten Jahrzehnte, insbesondere die der Pflüger'schen Schule wissen, dass nicht im Blute, sondern innerhalb der Gewebe sich der stete Wechsel von Oxydation und Reduction, welcher das Leben darstellt, abspielt, hat sich naturgemäss das Bestreben geltend gemacht, einen näheren Einblick in die örtliche Vertheilung dieser Vorgänge zu gewinnen. Ohne die Verdienste der vorliegenden Arbeiten, insbesondere derjenigen von Strassburger, irgendwie schmälern zu wollen, muss ich doch aussprechen, dass in Beziehung der Topik der Verbrennungsprocesse noch das meiste, wenn nicht alles zu erledigen ist. Es dürfte daher jede Mittheilung, die einen, wenn auch kleinen Fortschritt in diesem ebenso bedeutungsvollen, wie schwierigen Gebiete zu schaffen glaubt, auch für weitere Kreise von Interesse sein.

Es kann als festgestellt gelten, dass die lebenden Gewebe, resp. ihre Zellen den Blutsauerstoff mit einer gewissen Kraft an sich reissen und aufspeichern, um ihn dann nach noch unbekannten Gesetzen zu verwenden. Es wird diese

Sauerstoffgier im allgemeinen dadureh erklärt, dass das lebende Protoplasma befähigt ist, mit dem O eine ehemisehe Bindung einzugehen, die naturgemäss naeh der Art der Organe eine versehiedenartige sein muss. Lässt sieh doch a priori erwarten, dass die höchstorganisirten Elemente, z. B. Ganglienzellen, Muskelfasern, den Sauerstoff energiseher binden, als mehr indifferente Gewebe.

Ieh habe nun versueht diese Sauerstoffavidität für die einzelnen Organe annähernd zu bestimmen und damit einen der beim Verbrennungsprocess des Organismus thätigen Faktoren schärfer zu präcisiren gemeint. In der That ist es ja selbstverständlich, dass, unter sonst gleichen Umständen, der Sauerstoff an den Stellen, an denen er am loekersten gebunden, aueh am leichtesten abgegeben werden muss, und dergestalt aueh die Orte der loekersten Sauerstoffbindung die Centralherde der intensivsten Oxydation darstellen müssen.

Selbstverständlich musste es mein Bestreben sein, diese Zellfunetion, die ja keine invariable ist, sondern von den versehiedenartigsten Umständen (Thätigkeit, Sauerstoffzufuhr, Wärme ete.) beeinflusst wird, in ihren natürliehen Zuständen, d. h. mitten im Leben und während normaler Funetion der Organe zu bestimmen.

Da hierdureh und dureh andere leieht erkennbare Momente direete Methoden, wie gasanalytisehe, thermoehemisehe ete. ausgeschlossen waren, blieb nur ein anderer mehr indireeter Weg, der auf der Voraussetzung basirte, dass unter bestimmten Bedingungen, die ich bald erörtern werde, das Reductionsvermögen als Maass der Sauerstoffverwandtschaft angesehen werden kann.

Die Vorfrage, ob das lebende Protoplasma energische

Reductionswirkungen auszuführen im Stande sei, ist so vielfach in bejahendem Sinne entschieden worden, dass sie kaum noch Gegenstand irgend einer Discussion sein kann. Beruht doch hierauf die ganze Theorie der Gährung, die Lehre von den aëroben Microorganismen! Welch colossale Reductionsleistungen das lebende Protoplasma ausüben kann, sehen wir an gewissen Algen, deren Protoplasma sogar Sulfate in Schwefel umzuwandeln vermag. Es wäre somit überflüssig, nochmals das so umfangreiche Gesammtmaterial zu recapituliren, und begnüge ich mich daher, einige wenige, dieser Monographie sich enger anlehnende Beispiele anzuführen.

Zunächst wäre hier der klassischen Funde von Max Schultze zu gedenken, die beweisen, dass die lebende Leuchtzelle durch Osmiumsäure geschwärzt wird, nicht aber die abgestorbene. Hieran schliessen sich Beobachtungen von Löw und Bokorny, nach denen gewisse Algen in lebendigem, nicht aber in ertödtetem Zustande aus ammoniakalischer Silberlösung das Metall abzuscheiden vermögen. Noch bedeutungsvoller ist die vielfach constatirte Thatsache, dass im lebenden Protoplasma höchst veränderliche, schon durch den Luftsauerstoff oxydable Körper, insbesondere solche chromogener Natur, vorkommen, da sie beweist, dass das lebende Protoplasma durch seine eigene Sauerstoffaffinität die betreffenden Körper vor der Selbstoxydation schirmt. Gerade die Botanik bietet hierfür mannigfache Beispiele, und hat erst jüngst Reinke für die Rübe gezeigt, dass in ihr ein Chromogen enthalten sei, welches durch den Luftsauerstoff in ein Pigment (das Betarot) übergeht, dass jedoch diese Oxydation erst dann stattfinde, wenn das Chromogen durch Zertrümmerung der Zellen und Filtration

von der lebenden und schützenden Zellsubstanz geschieden sei.

Von noch grösserer Bedeutung, weil auf thierische Organismen bezüglich, sind die vortrefflichen Untersuchungen, die Kruckenberg in seinen vergleichend-physiologischen Studien bekannt gemacht hat. Derselbe fand, um nur ein Beispiel anzuführen, bei der Aplysina aërophoba einen gelben Farbkörper, das Aplysiofulvin, das nach dem Tode des Thieres sofort durch Sauerstoffaufnahme in ein blauschwarzes Pigment, das Aplysionigrin verwandelt wird.

So einleuchtend es auch ist, die Sauerstoffverwandtschaft durch das Reductionsvermögen zu bestimmen, so wenig kann man sich verhehlen, dass diese Methode eben eine indirecte ist, der mannigfache Fehlerquellen anhaften, und die daher nur mit scharfer Kritik verwandt werden kann. In der That wäre nichts so falsch, als aus dem Umstande, dass unter sonst gleichen Verhältnissen, z. B. alkalischer Reaction, von 2 vergleichbaren Körpern (Aldehyd, Benzaldehyd) der eine (Aldehyd), nicht aber der andere Kupfer reducirt, ohne weiteres schliessen zu wollen, dass derselbe eine grössere, etwa durch eine höhere Verbindungswärme zu definirende Verwandtschaft zum Sauerstoff hätte, als der andere (Benzaldehyd). Im Gegensatz hierzu oxydirt sich nämlich, um beim gewählten Beispiel zu bleiben, Bittermandelöl bei Luft und Licht weit schneller, als gewöhnliches Aldehyd.

Es wäre leicht, aus der reinen Chemie weitere hierher gehörige Beispiele zu bringen; doch ziehe ich es vor, diese Verhältnisse an einigen, dem Mediciner vertrauteren, Beispielen zu erörtern. Reductionsvorgänge spielen, wie bekannt, in der praktischen Histologie eine grosse Rolle, da hierauf die elektiven Färbungen beruhen, die wir bei den verschiedenen

Metallimprägnationen erzielen. Lebensfrische Organe und kleine Fragmente, die von den Lösungen leicht durchtränkt werden können, sind bei allen erforderlich und ist die erwünschte Differenzirung scheinbar der Ausdruck des verschiedenartigen Reductionsvermögens der einzelnen Gewebsconstituentien. Es ist somit der Modus procedendi bei den verschiedenen, histologisch verwertheten Metallen wesentlich der gleiche, und müsste, wenn Reductionsvermögen überhaupt das absolute Maass der Sauerstoffaffinität abgeben würde, folgerecht erwartet werden, dass all die verschiedenen Metallsalze identische Resultate ergeben müssen. Ein solches ist, wie bekannt, nicht der Fall, da jedes der genannten edlen Metalle andere Prädilectionsstellen der Reduction zeigt. So wird durch Osmiumsäure gerade die Markscheide intensiv geschwärzt, während Goldsalze durch den Axencylinder, nicht aber das Mark reducirt werden, und Silbersalze wiederum Substanzen mehr indifferenter Natur, wie die Kittsubstanz, bräunen.

Gegen die Beweiskraft dieser allbekannten Thatsachen könnte man vielleicht anführen, dass bei den hier erwähnten Methoden, trotz ihrer anscheinenden Gleichartigkeit, dennoch verschiedenartige Versuchsbedingungen herrschen, und dass dadurch die erhaltenen Resultate keinesfalls vergleichbar unter sich wären. So verändert offenbar Osmiumsäure ursprünglich ein bestimmtes Protoplasma in einer ganz anderen, specifischen Weise, als etwa Silber, das zunächst ein Silberalbuminat bildet, während Gold wiederum eine anders geartete Verbindung schafft. Selbstverständlich wird hierbei auch das ursprüngliche Reductionsvermögen der Gewebe in einer für jeden Einzelfall eigenartigen Weise integrirt, und kann man sich so leicht die verschiedenartigen Effecte von Gold, Sil-

ber etc., als durch eine solche, primäre Modification bedingte vorstellen. Genau genommen handelt es sich nicht sowohl um einen Einwand als um einen Erklärungsversuch, durch den unsere Behauptung, dass irgend beliebige Reductionswirkungen nicht ohne weiteres als Maass der Sauerstoffaffinität verwandt werden können, gar nicht tangirt wird.

Das gleiche Resultat ergiebt sich jedoch auch dann, wenn wir von der Vergleichung der Metalle absehen und nur die Effecte eines einzigen gegenüber den verschiedenen Gewebsbestandtheilen vergleichend betrachten. So wird Osmiumsäure durch Fett und Nervenmark auf das energischste reducirt, obgleich diese keine Verwandtschaft zum Sauerstoff besitzen, während das höchst sauerstoffgierige, absterbende Protoplasma von ihm nicht geschwärzt wird.

Ganz anders und weit erfreulicher gestalten sich die Resultate, wenn man als Maass des Reductionsvermögens nicht irgend einen beliebigen Körper, sondern einen solchen wählt, der bestimmte, durch die Natur des zu prüfenden Gegenstandes bedingte Eigenschaften besitzt. In der That ist es fast selbstverständlich, dass wenn man das Sauerstoffbedürfniss des Protoplasmas prüfen will, man dies nur auf dem Wege der Compensation und mit Hülfe von Verbindungen ausführen kann, die sich vis-à-vis dem Sauerstoff analog dem Protoplasma verhalten.

Es dürften daher einige Betrachtungen über die Bindung und den Verbrauch des vom Protoplasma gebundenen intramoleculären Sauerstoffes nicht ganz überflüssig sein.

II. Betrachtungen über die Fundamentaleigenschaften des Protoplasma.

Als feststehend kann gelten, dass erstens das lebende Protoplasma Sauerstoff durch chemische Bindung aufnimmt, und dass zweitens ein solches oxydirtes Plasma denselben wieder abgeben und so Oxydation vermitteln kann.

Es würde mithin, entsprechend den Anschauungen Pflüger's, die physiologische Verbrennung auf einem stets sich erneuernden Wechsel von Oxydation und Reduction beruhen, und darf man annehmen, dass hierbei das Protoplasma in seinen wesentlichen Eigenschaften eine Aenderung nicht erleidet. Nichts beweist dies schlagender als Pflüger's Versuch an dem durch Sauerstoffsperre scheintodt gemachten Frosch, bei dem sämmtliche Lebensfunctionen erloschen schienen, und der nichtsdestoweniger bei Zuführung von Sauerstoff zu neuem Leben erwachte. Es war bei diesem Versuch offenbar der intramoleculäre Sauerstoff während der Sperre fast vollkommen verbraucht, und so die Quelle jeder Lebensthätigkeit ausgelöscht, oder wie Pflüger treffend sagt: „die Uhr war abgelaufen.“ Wenn nichtsdestoweniger ein solches vollkommen reducirtes Protoplasma durch erneute Zufuhr von Sauerstoff wiederum zu seiner vollen Function zurückkehrt, so ist es eben nur dann möglich, wenn bei der Reduction des Protoplasmas dasselbe keinerlei wesentliche Veränderungen erfahren hat.

Wir müssen also annehmen, dass sich das lebende Protoplasma vis-à-vis dem Sauerstoff ähnlich wie das Hämoglobin verhält, welches ja auch bei dem continuirenden Wechsel von Reduction und Oxydation seine chemische In-

tegrität erhält. Selbstverständlich handelt es sich hier nur um einen Vergleich, der aus Gründen der Zweckmässigkeit vorgenommen, und durch den die fundamentalen Differenzen, die zwischen dem leblosen Hämoglobin und den Zellsubstanzen bestehen, überhaupt nicht berührt werden. In Wirklichkeit arbeiten ja auch die Organe, besonders die continuirlich thätigen, wie das Herz, ähnlich dem Hämoglobin, indem sie trotz der Andauer der Function eine wesentliche Abnutzung nicht erfahren. Einfach liegen die Verhältnisse für das Hämoglobin, weit complicirter dagegen für das Protoplasma, und dürfte daher ein orientirender Excurs nicht überflüssig sein.

Jeder, der die verschiedenartigen Functionen, deren Träger jede einzelne Zelle ist, erwägt, wird nicht umhin können, Pflüger's Anschauung beizustimmen, dass das lebende Protoplasma ein Riesenmolecül darstellen muss, das sich zu dem gewöhnlichen chemischen Molecül, wie die Sonne gegen einen kleinsten Meteor verhalte. Es ist nun alles, specifische Lebensleistung, Zeugung, Assimilation, Wachsthum, Vermehrung, Empfindung, Gedanke, Wille Arbeit der Zellsubstanz (Pflüger) und müssen wir, wenn wir die Leistung als Ausdruck einer bestimmten chemischen Organisation ansehen, folgern, dass die verschieden functionirenden Zellen einen specifischen, eigenartigen, inneren Bau besitzen.

Nun haben alle neueren Untersuchungen über Zusammenhang von Constitution und Function gezeigt, dass gewisse definirende Eigenschaften von bestimmten Atomcomplexen besonderer Natur (Verkettungsart, Lagerung) abhängen und somit alle Einflüsse, die diese definirenden Factoren nicht berühren, den Artcharakter der Verbindung nicht ändern. So

sind beim Phenolazobenzol 2 Momente für die Farbnatur von Ausschlag gebender Bedeutung, nämlich die chromophore Azogruppe und das salzbildende Hydroxyl (Witt). Wird eine dieser Gruppen gestört oder modificirt, etwa die Azogruppe in die Hydrazogruppe umgewandelt oder etwa das Hydroxyl durch Aetherificirung seiner salzbildenden Eigenschaften beraubt, so geht hierdurch auch der farbige und färberische Charakter verloren. Im Gegensatz hierzu ist in den substituirten Azophenolen, in denen ein oder mehrere Wasserstoffgruppen des Benzolkerns durch irgend welche Gruppen ersetzt sind (Alkoholreste, Nitrogruppe Cl, Br, NO_2, CO_2H, SO_3H etc.) der farbige Charakter erhalten.

In ähnlicher Weise hängt auch die Fluorescenz der Anthracengruppe, wie dies Liebermann gezeigt hat, nicht von den Benzolresten, sondern nur von einer bestimmten Constitution der letztere verbindenden 2 Kohlenstoffgruppen ab. Uebrigens hat von physiologischer Seite schon vor längerer Zeit Hoppe-Seyler diesen Standpunkt mit aller Schärfe präcisirt. In seinen Untersuchungen über das Chlorophyll sagt er: „Wie ich früher hervorgehoben habe, werden Lichtemissionen und Absorptionen nicht vom ganzen Molecüle, sondern von den Atomen und Atomgruppen bewirkt, und die Bewegung derselben kann unter den gleichen Verhältnissen dieselbe bleiben, wenn an anderen Atomen oder Atomgruppen Anfügung oder Abspaltung von Atomgruppen geschieht. Wird nun die Lichteinwirkung auf Indigo nicht geändert, wenn es in Indigblauschwefelsäure übergeht, so werden wir auch schliessen, dass die Atomgruppe, welche das gelbe Licht lebhaft absorbirt und damit die blaue Farbe des Indigo hervorruft, nicht diejenige ist, an welche die Schwefelsäure sich anfügt, sondern eine andere, welche z. B. bei der Bildung

von Indigweiss getroffen wird (also die Chinongruppe dieses Molecüls).“

Diese Anschauungen, die sich leicht durch eine grosse Reihe anderweitiger Beläge erhärten liessen, können auch auf das lebende Protoplasma übertragen werden, und dürfen wir annehmen, dass im lebenden Protoplasma ein Kern von besonderer Structur die specifische, eigenartige Zellleistung bedinge, und dass an diesen Kern sich als Seitenketten Atome und Atomcomplexe anlagern, die für die specifische Zellleistung von untergeordneter Diginität sind, nicht aber für das Leben überhaupt. Alles weist darauf hin, dass eben die indifferenten Seitenketten es sind, die den Ausgangs- und Angriffspunkt der physiologischen Verbrennung darstellen, indem ein Theil von ihnen die Verbrennung durch Sauerstoffabgabe vermittelt, der andere hierbei consumirt wird.

Die wichtigste Rolle kommt zweifelsohne dem ersten Faktor zu, der durch den intramoleculären Sauerstoff repräsentirt wird, indem die höher organisirten Zellen, wie dies die Versuche mit temporärer Blutsperre beweisen, schon ihre Thätigkeit einstellen, noch ehe der Sauerstoffvorrath annähernd erschöpft ist. Ist solches geschehen, so erlischt, wie dies Pflüger's klassischer Versuch zeigt, jede Lebensäusserung und verhält sich so, dass das vollkommen reducirte Plasma, wie die vertrocknete Tardigrade, die in einem Tropfen Wasser zu neuem Leben erwacht. In beiden Fällen bleibt eben die massgebende Constitution erhalten, die in sich alle zum Leben nothwendigen Faktoren birgt, und die sofort mit dem Eintritt der zur Action nothwendigen Grundbedingungen zur vollen Thätigkeit gelangt.

In gewissem Gegensatz hierzu stehen die dem Leistungs-

kern angefügten Seitenketten, die der Consumption gewidmet sind, indem das Protoplasma, wie dies die Aushungerungsversuche beweisen, einen weitgehenden Verlust derselben weit besser und länger erträgt, als Sauerstoffmangel. Die Frage, in welcher Weise die Regeneration der jeweilig consumirten Seitenketten geschehe, muss naturgemäss ein hohes Interesse erwecken und darf man sich vorstellen, dass gewisse Orte des Leistungskerns verbrennbare Molecülgruppen ähnlich anziehen und fixiren können, wie andere den Sauerstoff, und dass ebenso, wie die Regeneration des Sauerstoffs, so auch die Erneuerung der nutritiven Seitenketten erfolgt.

Ueber die Art, in welcher ein solcher Vorgang denkbar ist, hat uns die Chemie eine Reihe bemerkenswerther Hinweise gegeben. Von Jahr zu Jahr vermehren sich die Erfahrungen über die Condensationsvorgänge, die scheinbar spontan, d. h. ohne Intereedenz chemiseher Hülfsenergien vor sich gehen. Ebenso wie sieh die Diazokörper mit sehr vielen Körpern zu Farbstoffen paaren, sind auch bestimmte Körpergruppen, und ich erwähne nur die Aldehyde, die Hydrazine, das Hydroxylamin, die Körper der Pyrrol- und Thiophengruppe die Cumalinsäure befähigt, bestimmte Körperklassen an sich zu kuppeln und so Anlass zu neuen in Folge weitergehender Reaction oft höchst überraschenden Synthesen zu geben.

Es ist mit dieser Aufzählung das Gebiet der bis jetzt bekannten Synthesen durchaus nicht erschöpft, und steht zu erwarten, dass in Bälde dieses Gebiet noch in weiterer, ausgiebigerer Weise ausgebaut werden wird, und wir Gruppen kennen lernen werden, die ohne weiteres und mit Leichtigkeit Kohlenhydrate, Amidokörper oder Eiweisskörper an

sich kuppeln. Besitzt doch schon das Phenylhydrazin nach Fischer's Beobachtung die Fähigkeit, sich — allerdings erst bei Zuhülfenahme einer Temperatur von 60° — mit Traubenzucker zu einem unlöslichen Körper zu vereinen.

Die Consequenzen, die sich hieraus für die Physiologie ergeben, sind durchaus einleuchtend und auch schon für die Pflanzenphysiologie verwerthet worden. So hat Michael die Harzbildung, die bei vielen Pflanzen eine so hervorragende Rolle spielt, auf einen derartigen, zwischen Aldehyden und Phenolen vor sich gehenden Condensationsvorgang zurückgeführt. — Noch bedeutungsvoller sind die Untersuchungen von v. Pechmann, der in der Cumalinsäure (resp. derem Aether) einen Körper fand, welcher sich bei gewöhnlichen Druck- und Temperaturverhältnissen mit Ammoniak und Amidoverbindungen direct zu Körpern der Pyridinreihe vereinigt.

Auch für die uns hier interessirende Frage über die Regeneration des Protoplasma darf man wohl annehmen, dass sich im Leistungskern gewisse Orte finden, die durch ihre Constitution befähigt sind, bestimmte Atomcomplexe an sich zu ketten und so die Molecüle des Protoplasmas auf Kosten leicht consumirbarer Seitenketten zu vergrössern.

Speculationen über die Art und Genese dieser bindenden Gruppen, die ja nach der Art ihrer Function voraussichtlich verschiedenartige sein dürften, wären zur Zeit verfrüht, und begnüge ich mich mit dem Hinweis, dass vielleicht die Aldehydgruppen, deren Existenz Löw und Bokorny annehmen, hierbei eine bedeutungsvolle Rolle spielen.

Die Annahme solcher bindungsfähiger Gruppen erklärt ohne weiteres den Modus, in welchem das lebende Proto-

plasma stets seinen Verbrennungsbedarf ergänzt. In der That geht ein Theil der hier gemeinten Condensationen z. B. der durch Hydrazine vermittelten schon bei ausserordentlich starken Verdünnungen vor sich, und würde mithin ein Protoplasma, das derartig wirkende Gruppen besitzt, befähigt sein, die betreffenden Stoffe (etwa Zucker) dem Säftestrom selbst dann zu entnehmen, wenn sie in demselben nur in höehst geringen Mengen vorhanden wären. Es würden sieh so aueh die electiven Eigenschaften, die gewisse Organe für bestimmte Verbindungen besitzen, z. B. für Zucker, dureh die Anwesenheit resp. das Ueberwiegen solcher, bestimmt functionirender Gruppen erklären lassen.

Zu den vorstehenden Ueberlegungen bin ich dadurch veranlasst worden, dass zwischen den beiden oben gemachten Annahmen ein gewisser innerer Widerspruch besteht, indem dann, wenn wirklich die physiologisehe Verbrennung auf Kosten des Protoplasmas selbst stattfindet, doch der hierbei stattfindende Sauerstoffverlust nieht eigentlich mit einer einfachen Reduction des Protoplasmas verglichen werden könnte.

Die Annahme, dass die Sauerstoffbindung eine directe Function des Leistungskernes sei, nicht aber von einer mehr oder weniger eompleten Sättigung der consumptilen Seitenketten abhänge, umgeht diese Schwierigkeit und gestattet dem auf dem Boden der Pflüger'schen Theorie Stehenden vom Standpunkt der Sauerstoffannahme die Zellathmung als einen einfachen Wechsel von Oxydation und Reduction des Leistungskerns anzusehen.

III. Ueber die Kriterien der verwendungsfähigen Farbstoffe.

Aus diesen Betrachtungen ergiebt sich auch die Haupteigenschaft, welche Körper besitzen müssen, die als Massstab der Sauerstoffaffinität des Protoplasmas verwendet werden sollen. Zunächst müssen sie sich gegenüber dem Sauerstoff analog dem Protoplasma verhalten, d. h. Oxydations- und Reductionsstufen müssen glatt in einander übergeführt werden können, und muss schon der Luftsauerstoff genügen, die Reductionsstufe glatt in die Oxydationsstufe überzuführen.

Weiterhin muss hier, wo es sich darum handelt, die Organe im Leben noch während ihrer Function zu beurtheilen, eine der Stufen ohne Weiteres dem Auge kenntlich, d. h. farbig sein; es kann dies bei den Farbstoffen nur der Zustand der Oxydation sein, da es ein allgemeines Gesetz ist, dass Farbstoffe durch Reduction in ungefärbte resp. weniger farbige Körper umgewandelt werden.

Diese farblosen Reductionsproducte verhalten sich vis à vis oxydirenden Mitteln, insbesondere dem Luftsauerstoff, verschieden. Ein Theil von ihnen, als deren Repräsentanten ich das Reductionsproduct des Rosanilins, das Leukanilin, anführe, verhält sich demselben gegenüber indifferent, während die anderen, z. B. das Reductionsproduct des Indigo, leicht durch indifferenten Sauerstoff in die Farbkörper regenerirt werden. Selbstverständlich kann nur die 2. Gruppe, die ich mit Hinblick auf das bekannte und typische Verhalten des Indigos als die Gruppe der küpenbildenden

(antoxydablen) Farben bezeichnen möchte, für unsere Zwecke in Betracht kommen.

Es umfasst nun diese Gruppe eine ausserordentlich grosse Zahl von Farbkörpern, und war es daher nothwendig, bestimmte Kriterien der Verwendungsfähigkeit aufzustellen. An erster Stelle kam hier das Moment einer gewissen Reductionsleichtigkeit in Betracht. Wie bekannt, zeigen die mannigfachen küpenbildenden Farbkörper gegenüber Reductionsmitteln ein verschiedenes Verhalten; ein Theil von ihnen wird leichter, d. h. schon durch wenig energische Reductionsmittel, wie schweflige Säure etc., entfärbt, während andere erst durch energische Agentien, wie Zinnstaub, Kochen mit stark alkalischer Traubenzuckerlösung, in die entsprechenden Leukoproducte umgewandelt werden können. Es ist offenbar, dass für unsere Zwecke nur Farbstoffe verwendet werden können, die der Reduction keinen allzu grossen, d. h. die Leistungsfähigkeit der Organe übersteigenden Widerstand entgegensetzen.

Als zweiter die Zahl der verwendungsfähigen Körper einschränkender Umstand kommt in Betracht, dass es im allgemeinen nicht die löslichen und diffusibeln, sondern die unlöslichen Körper sind, die gewünschte Resultate ergaben. Für diese paradoxe Erscheinung dürften vielleicht folgende Erklärungen genügen.

Im allgemeinen darf man annehmen, dass das lebende Protoplasma keine Verwandtschaft zu Farbstoffen hat, keine Verbindung mit ihnen eingeht, oder mit anderen Worten, sich als solches nicht färbt. Findet man nach Einführung löslicher Farbstoffe im thierischen Organismus gewisse Zellen tingirt, so berechtigt mancherlei zu der Annahme, dass in den Zellen nicht das eigentliche functionirende Protoplasma ge-

färbt sei, sondern dass in die mehr indifferenten Zellconstituentien (Zellsaft, Paraplasma) der Farbstoff durch Diffusion hineingelangt sei. Solcherlei ist bei Pflanzen, bei denen Protoplasma und Zellsaft scharf von einander geschieden sind, ein natürliches und häufig constatirtes Vorkommniss, indem man ein farbloses Protoplasma von farbigem Zellsaft umgeben sieht. Ist ein solcher Zustand an einer thierischen Zelle künstlich durch Einführung löslicher Farbstoffe hervorgerufen, so ist hiermit eine Anordnung gegeben, die zur Verfolgung des von uns angesetzten Zieles recht ungeeignet ist. Es befindet sich der Farbstoff nicht innerhalb, sondern ausserhalb des arbeitenden Protoplasmas und von ihm (nach den jetzt geltenden Vorstellungen) durch eine diosmotisch wirkende Grenzschicht getrennt, die im allgemeinen für Farbstoffe schwer durchgängig zu sein pflegt. Es kann daher der Farbstoff von Zuständen des Protoplasmas nicht direct, sondern nur indirect (durch eine Art Fernwirkung) beeinflusst werden, und kann daher das Verhalten dieses zwar intracellulären, nicht aber intraprotoplasmatischen Farbstoffes nicht ohne weiteres einen Massstab für die Reductionsleistung des Protoplasmas abgeben.

Noch durch eine andere Betrachtungsweise, die von den immerhin subtilen Hypothesen des Farbenortes unabhängig ist, lässt sich das Unvortheilhafte der löslichen Farbstoffe erhärten. Nehmen wir an, dass in irgend eine Zelle ein löslicher, küpenbildender Körper eingeführt und in ihr reducirt werde, so lässt sich leicht beweisen, dass der reducirte Farbstoff schnell aus der Zelle reëliminirt werden muss. Zweifelsohne kann der Farbstoff in die Zelle nur durch Diffusion hineingelangt sein, und ist, da die Reduc-

tionsstufen der küpenbildenden Farben insgesammt leichter diffundiren als die Farben selbst, mit Sicherheit anzunehmen, dass das Reductionsproduct ohne Schwierigkeit aus der Zelle heraustreten kann. Es wird dieser Durchtritt der Leukoproducte um so energischer stattfinden müssen, da im Blutserum selbst der Farbstoff nur in oxydirter Form bestehen kann, und daher die die Zellen umspülende Blutflüssigkeit stets frei von reducirtem Farbstoffe ist.

Es fällt nun dieser Umstand schwer in's Gewicht, da durch ihn reducirende Eigenschaften der Zellen vollkommen verdeckt werden können. Sei z. B. eine Zelle befähigt, einen gewissen löslichen Farbkörper, der in sie dringt, zu reduciren, so ist aus dem vorher Gesagten leicht ersichtlich, dass in einem fort reducirter Farbstoff aus der Zelle heraustreten und an dessen Stelle stets neue Farbenmolecüle eintreten werden, und so die Reductionsfähigkeit der Zelle vollkommen der Wahrnehmung entzogen werden kann.

Günstiger liegen nach beiden Richtungen die Verhältnisse bei den festen (unlöslichen) Pigmenten, indem diese zunächst viel leichter von den Zellen aufgenommen werden, als die löslichen, deren Eindringen die Grenzflächen der Zelle einen erheblichen, meist absoluten Widerstand entgegensetzen. Ich brauche hier nur an das bekannte Beispiel der Amöben zu die aus wässrigen Farblösungen (Carmin etc.) so gut wie nichts aufnehmen, dagegen mit Leichtigkeit Farbpartikelchen (wie Körnchen von Indigo Triphenylrosanilin) incorporiren. Auf welchem Wege die Aufnahme in diesen speciellen Fällen geschieht, ob durch einfaches Durchdringen der Zellgrenzen und sofortigen Verschluss der so gesetzten Wunde, ob durch Umfliessen oder mit Hülfe besonderer Fangapparate (Zell-

fortsätze), ist für unsere Zwecke gleichgültig, da das Resultat dasselbe ist, indem in allen Fällen die Körnchen dem Zellleib resp. dem Protoplasma einverleibt werden. Ist das letztere der Fall, und mancherlei spricht hierfür, so sind offenbar solche vom lebenden Protoplasma umgebene Körper befähigter, von seinen Lebensäusserungen direct beeinflusst zu werden, als die löslichen Farbstoffe, die vom Protoplasma getrennt sind und daher nur durch eine Art Fernwirkung umgeändert werden.

Auch für die zweite, von dem Ablagerungsort des Farbstoffes unabhängige Betrachtungsweise, liegen die Vorzüge der unlöslichen Farbstoffe auf der Hand. Nehmen wir an, dass ein unlöslicher Farbstoff auf irgend eine Weise in eine Zelle gelangt und daselbst reducirt werde, so kann dieses Reductionsproduct, selbst wenn es löslich, nichtsdestoweniger in der Zelle verharren. In der That pflegt die Grenzmembran der Zellen im allgemeinen für die Farbstoffe — sowohl von innen nach aussen, als umgekehrt — sehwer durchgängig zu sein, wie dies neben vielen anderen Beispielen auch dasjenige der rother Blutkörperchen beweist, bei denen die lebende Grenzschicht des Stromas den Uebertritt des Hämoglobins in's Blutserum verhindert. Da nun fernerhin auch die Reductionsproducte der unlöslichen Farbkörper im allgemeinen sehwer diffundiren, so wird man die von mir vielfach constatirte Thatsache leicht verstehen, dass in vielen Zellen ein derartiges Reductionsproduct sich als solches längere Zeit erhalten kann. Der Unterschied, der zwischen löslichen und unlöslichen Farbstoffen besteht, begründet sich eben darin, dass unlösliche Farbstoffe mechanisch selbst in Zellen mit diffusionsunfähigen Membranen eindringen, während die löslichen Farbstoffe nur dahin gelangen, wo die Zellmem-

branen für sie und damit auch für ihre Reductionsproducte durchlässig sind.

Aus den hier erwähnten Ueberlegungen ergiebt sich, dass Farbstoffe, die als Maass des Reductionsvermögens thierischer Organe dienen sollen, folgenden 3 Bedingungen entsprechen müssen, die ausschliesslich von ihrer chemischen Natur abhängig sind. Erstens sollen sie küpenfähig sein, zweitens der Reduction keinen maximalen Widerstand entgegensetzen und drittens den Zellen in körniger Form zugeführt werden, d. h. im Blute unlöslich sein. Zu diesen 3 Forderungen, die ausschliesslich durch die Constitution bedingt sind, gesellt sich in praxi noch eine vierte, nämlich die Möglichkeit, den Farbstoff in höchster, ich möchte sagen, molekularer Vertheilung den Zellen zuzuführen. Dieser letztere Factor beschränkt die Zahl der an und für sich verwendungsfähigen Materialien in hohem Grade, und ist es mir z. B. beim Indigo nicht gelungen, der letzteren Forderung gerecht zu werden.

Experimenteller Theil.

I. Das Alizarinblau.

A. Chemische Vorbemerkungen, Vergiftungsbild, Deutung der Befunde und Methodik der Untersuchung.

Das Alizarinblau, einer der weniger verwendungsfähigen Körper, ist erst seit wenigen Jahren bekannt, und dürfte, da ich späterhin wiederholt auf seine chemischen Eigenschaften Bezug nehmen muss, eine kurze Schilderung desselben um so weniger überflüssig sein, als eine solche in den überall verbreiteten Handbüchern noch nicht zu finden.

Das Alizarinblau ($C_{17}H_9NO_4$) entsteht beim Erhitzen von Nitroalizarin mit Glycerin und Schwefelsäure in der Art, dass unter Wasserabspaltung auf Kosten der Nitrogruppe und des Glycerins eine Chinolinsynthese stattfindet. Das Alizarinblau, welches somit das Chinolin des Alizarins, ein Dioxyanthrachinolin, darstellt, wird von der Badischen Anilin- und Soda-Fabrik hergestellt und in Form einer violetten Paste in den Handel gebracht. In Folge seiner Constitution besitzt es durch die Anwesenheit der beiden Hydroxylgruppen sowie durch den Chinolinrest zu gleicher

Zeit saure und basische Eigenschaften, d. h. es ist befähigt, sowohl mit Basen als Säuren Salze zu bilden. Die Verbindungen mit Mineralsäuren sind von rothgelber Farbe und so leicht zersetzlich, dass sie schon durch überschüssiges Wasser dissociirt werden. Die Verbindungen mit Basen sind im allgemeinen unlöslich und besitzen je nach der Art der verwandten Materialien verschiedene Färbungen, indem Eisen und Kalk grünlichblaue, Thon blaue und Zinn rothviolette Laeke bildet. Verdünnte kaustische Lösungen sind im Stande, eine geringe Menge Alizarin in Lösung zu halten, das jedoch durch überschüssiges Alkali wieder ausgefällt wird. Starke Reductionsmittel führen das Blau in Alizarinweiss über, welches in Alkalien mit rothgelber Farbe löslich ist; diese Lösung absorbirt, ähnlich wie die des Indigoweiss, energisch den Luftsauerstoff, indem sich unlösliches Alizarinblau regenerirt.

Seine ausserordentliche, fast absolute Unlöslichkeit, auf der eben die gerühmte Echtheit beruht, erschwert naturgemäss die Anwendung in hohem Masse, und war daher das Bestreben der Technik darauf gerichtet, das Alizarinblau in eine lösliche Modification umzuwandeln, die leicht wieder in Alizarinblau umgewandelt werden könnte. Die Anwendung von sauren schwefligsauren Salzen hat es gestattet, dieses Problem in einer höchst vollkommenen Weise zu lösen. Behandelt man Alizarinblau längere Zeit mit einer concentrirten Lösung von saurem schwefligsaurem Natron, so geht der Farbstoff in 8—14 Tagen in Lösung, aus der nun Kochsalz einen leicht löslichen, braunen Farbstoff ausfällt, welcher eine Doppelverbindung von Alizarinblau und Natriumbisulfit darstellt und als Alizarinblau S in den Handel kommt. Es hängt dieser eigenthümliche Vorgang, wie Gräbe gezeigt, von der Anwesenheit der Chi-

nolingruppe ab und erklärt es sich so, dass die Ausgangmaterialien, also weder Alizarin noch Nitro- noch Amidoalizarin, sich mit Sulfiten verbinden.

Das Alizarin S ist in trockenem Zustande durchaus beständig und hält sogar eine Erhitzung bis 150° ohne Zersetzung aus. Dagegen besitzt es in Lösungen ein ausgesprochenes und durch Erwärmung noch gesteigertes Dissociationsvermögen, indem schon Temperaturen von 60° eine Zersetzung bedingen. Weiterhin zerfällt die Doppelverbindung sofort, wenn durch irgend welche Eingriffe die Bisulfitgruppe zerstört wird. Alkalien und kohlensaure Alkalien, die das saure Salz in das neutrale Salz umwandeln, starke Säuren, die aus ihm schweflige Säure erzeugen, und Oxydationsmittel, die Schwefelsäure bilden, zerbrechen daher sofort die lösliche Verbindung und regeneriren unlösliches Alizarinblau.

Aus diesen Darlegungen ergiebt sich ohne weiteres, dass das Alizarinblau als solches für Thierexperimente recht ungeeignet ist, da man mit seiner Hülfe die benöthigte Ueberschwemmung des Körpers nicht erzielen kann. Directe Gefässinjectionen verbieten sich bei der grobkörnigen Beschaffenheit von selbst, und wird auch bei subcutaner Einführung colossaler Quantitäten wegen seiner Schwerlöslichkeit so gut wie nichts resorbirt. Im Tractus intestinalis wird allerdings das Alizarinblau zu dem im Darmsaft löslichen Weiss umgewandelt; nichts desto weniger ist die Resorption eine sehr unvollständige, und werden auch nach Einführung grosser, übrigens gut tolerirter Quantitäten nur geringe Mengen, fast nur Spuren vom Organismus aufgenommen, die überdies noch während der Darmpassage eine später genauer zu besprechende Denaturation erfahren.

Im Gegensatz hierzu liefert das Alizarinblau S, das sich mit den alkalischen Körpersäften zu Alizarinblau umsetzt, bei subcutaner und intravenöser Einführung vollauf die gewünschten Resultate. Ich habe bei meinen Versuchen fast stets den ersteren Weg bevorzugt, da er gleichmässigere und reinere Resultate liefert, und zwar habe ich gewöhnlich eine concentrirte Lösung des käuflichen Präparates angewandt, die ich durch Verreiben von überschüssigem Farbstoff mit Wasser und Filtriren jedesmal neu darstellte*).

Stets habe ich nach verschiedenen Injectionen den Farbstoff durch langes und sorgfältiges Massiren auf möglichst weite Gebiete vertheilt und so bestimmte unter einander vergleichbare Resultate erhalten, die jeden Grad der Alizarinwirkung zu erhalten gestatteten. Pro Kilogramm Kaninchen führen im allgemeinen 12—15 Cem. der Lösung schon in der ersten Viertelstunde den Tod herbei, während 4 Cem. denselben nicht zu bedingen pflegen, und 7 Cem. eine mittlere gut verwendbare dosis letalis darstellen**).

Wenn auch die primären durch die Pigmentaufnahme bedingten Färbungen bei den verschiedenen Gaben wesentlich dieselben sind, so treten sie doch, wie leicht verständlich, bei stärkeren Gaben ausgesprochener hervor und empfiehlt es sich daher, zunächst solche in Verwendung zu ziehen.

Injicirt man einem Thiere eine mittlere letale Dose, so sieht man schnell eine blaue Färbung der Haut und der Schleimhäute eintreten, die in den ersten 10—15 Minuten

---

*) 5 Grm. dieser Lösung liessen getrocknet 0,850 Grm. Rückstand.

**) Nicht unerwähnt möchte ich lassen, dass ich eine — als Halbschlag bezeichnete — Spielart angetroffen habe, die grössere Gaben erfordert. Es ist bei derselben das subcutane Bindegewebe weit weniger verschieblich und daher die Resorptionsbedingungen ungünstiger.

schon eine gewisse Intensität zu erreichen pflegt. Während im weiteren Verlauf die Verblänung nur noch allmälig zunimmt, treten rasch Symptome von Seiten des centralen Nervensystems auf, die in bald schnellerer, bald langsamerer Steigerung den Tod herbeiführen. Contracturen der Nackenmuskulatur eröffnen die Scene, es gesellen sich bald typische Kinnbackenkrämpfe mit oft weit hörbarem Zähneknirschen hinzu; weiterhin treten tonisch-klonische Krämpfe an anderen Muskeln auf, die an den hinteren Extremitäten eine eigenthümliche forcirte Männchenhaltung herbeiführen. Schliesslich führt ein gewaltiger, tetanischer Anfall, der oft von einem wilden Vorwärtsstürzen des Thieres eingeleitet wird, den Tod herbei, indem bei Hyperextension von Rumpf und Extremitäten und starker Nackenbeugung die Respiration sistirt.

Der terminale Tetanus und die initiale Nackenbeugung pflegen meistens beobachtet zu werden, während die intermediären Krampfphänomene desto ausgesprochener sind, je länger sich die Vergiftung hinzieht. In letzteren Fällen überzeugt man sich auch, dass Krämpfe ganz wie bei der Strychninvergiftung anfallsweise stattfinden, und dass verschiedenartige Erregungen solche auslösen.

Als mehr secundäre Phänomene möchte ich die stets vorhandene Unruhe und Reizbarkeit anführen, die mit einer Respirationsbeschleunigung einhergehen. Sonstige auffallende Symptome habe ich mit Ausnahme einer gelegentlich zu bemerkenden und geringfügigen Vermehrung des, bläulich secernirten, Speichels nicht bemerkt. Insbesondere schlägt das Herz nach Eintritt des Todes noch einige Zeit fort.

Untersucht man die Organe eines auf der Höhe der Vergiftung getödteten Thieres, so findet man die Mehrzahl derselben blau, die Minderzahl farblos und erst unter dem Einflusse der Oxydation verbläuend.

Um diese Funde recht auffassen zu können, galt es zunächst, die Vorfrage zu erledigen, in welcher Form der Farbstoff im Blute kreise; war er in ihm als Blau vorhanden, so würden die farblosen Organe die Stellen der höchsten Reduction darstellen; während dann, wenn Alizarinweiss circulirte, die geblänten Organe die Oxydationsorte markiren würden.

Ich bin dieser Frage auf verschiedenen Wegen näher getreten und habe zunächst constatirt, dass das Aderlassblut vergifteter Thiere ein meist ziemlich intensiv gefärbtes Serum abscheidet. Als Ausschlag gebenden Beweis konnte ich diesen Fund nicht gelten lassen, weil die Blutgewinnung ohne weitere Vorsichtsmassregeln geschehen war, und so die Möglichkeit bestand, dass sich etwa vorhandenes Alizarinweiss auf Kosten des Luftsauerstoffes nachträglich oxydirt hätte. Ich habe daher versucht, Serum schon innerhalb des Organismus durch eine Art physiologische Filtration abzuscheiden und habe dazu eine Erfahrung verwandt, die ich anlässlich meiner Untersuchungen über die Herkunft des Kammerwassers gemacht hatte. Ich hatte damals an Fluorescëinthieren constatirt, dass nach Kammerpunctionen hinter dem Irisrande eine intensiv grün leuchtende Flüssigkeit hervorquillt, deren Fluorescëingehalt dem des Blutserums entspricht, und welche mithin als ein durch die Druckerniedrigung hervorgerufenes Filtrat des Blutes anzusprechen ist. Ich habe nun diesen Versuch an alizarinverblänten Thieren wiederholt, das regenerirte Kammerwasser unter Luftabschluss in Capillaren gesammelt, es von blauer Färbung gefunden und daraus geschlossen, dass im Blut Alizarinblau enthalten sei.

Weiterhin habe ich constatirt, dass ertödtete und somit

indifferente Partien, wie das durch einstündige Ligatur ertödtete Lendengrau, sich bei Alizarinthieren blau färben. Aus allem diesem folgere ich, dass im Blute Alizarinblau als solches kreist, und dass die Organe, in denen Weiss gebildet wird, Orte höchster Reductionsfähigkeit sind.

Um einen Einblick in diese Verhältnisse zu gewinnen, empfiehlt es sich, die Thiere in dem ersten Stadium der Alizarinblauwirkung etwa 15—20 Minuten post injectionem zu verwenden, da bei längerer Versuchsdauer sich durch synthetische Vorgänge Farbstoffe bilden, die die Frage, ob Reduction vorhanden ob nicht, etwas erschweren.

Ob man Thiere verwendet, die am Alizarinblau-Tetanus gestorben, oder die bei dem ersten Auftreten schwererer Erscheinungen getödtet, macht einen wesentlichen Unterschied nicht aus, wenn man nur die Obductionen sofort und mit der möglichst grössten Beschleunigung vornimmt.

Bevor ich zur Darstellung der Befunde übergehe, muss ich noch mit wenigen Worten die Methode, die ich hierfür gewählt, auseinandersetzen.

Was zunächst die Blaufärbung der Organe anbetrifft, so ist in den Fällen, in denen entweder grosse Farbstoffmengen vorhanden, oder in denen die Organe, wie Gehirn, Lymphdrüsen etc. eine dem Weiss nahestehende Farbe besitzen, die Beurtheilung eine ausserordentlich leichte. Besitzen aber die Organe, wie Leber, Milz, Herz an und für sich eine ausgeprägte Eigenfarbe und starken Blutgehalt, dann wird die Beurtheilung um so schwerer, je geringere Farbstoffmengen in ihnen enthalten sind, und bedarf es dann oft einer ganz ausserordentlichen Sorgfalt und Uebung, um das richtige zu treffen.

Von kleinen Hülfsmitteln möchte ich zunächst die Ver-

wendung entbluteter Thiere erwähnen, bei denen ja die Färbung blutreicher Organe, insbesondere der Niere, beträchtlich herabgemindert ist; auch kurzes Einlegen in siedendes Wasser führt häufig zum Ziel, da hierdurch die Eigenfarbe mehr dem Weiss genähert und so die Erkennung des Blaues erleichtert wird. Ebenso kann Zerpressen zwischen dicken Glasplatten und Betrachtung auf weissem Untergrunde gelegentlich sehr vortheilhaft sein.

Hat man sich auf die eine oder andere Art überzeugt, dass in einem Körpertheil Blau als solches nicht vorhanden sei, so gilt es, auf die Reductionsstufe zu fahnden. Im allgemeinen empfiehlt es sich hier, gekochte Organe zu verwenden, da durch Kochen die den Organen immanente Reductionsfähigkeit vernichtet wird, und ausserdem auch die Erkennung der Blaues hierdurch erleichtert wird. Für Demonstrationszwecke empfiehlt sich folgendes Verfahren: das möglichst kurze Zeit gekochte Organ wird rasch unter fliessendem Wasser abgekühlt, eine glatte Schnittfläche dargestellt, dieselbe 10—15 Secunden mit starker Bichromatlösung bespült und, nach Entfernung der Lösung durch Wasser, mit Filtrirpapier leicht getrocknet. Ueberfährt man nun einen Theil der so behandelten Schnittfläche mit einem mit Natronlauge befeuchteten Scalpell, so tritt sofort die Färbung des Alizarinblaues auf. Für andere Zwecke empfiehlt es sich, kleine Stückchen der Organe in Lösung von Borax oder kohlensaurem Natron, die mit etwas Chromat versetzt sind, einzulegen.

Von anderen Oxydationsmitteln habe ich nicht so gutes gesehen, und möchte ich insbesondere vor der Verwendung alkalischer Lösung von Wasserstoffsuperoxyd warnen.

B. Ueber die Befunde der acuten Alizarinblauvergiftung.

Untersucht man mit den geschilderten Methoden ein auf der Höhe der primären Blauwirkung befindliches Kaninchen (erwachsene Thiere ergeben das am meisten charakteristische Bild), so erhält man folgenden typischen Befund:

Zunächst ergiebt das centrale Nervensystem eine sehr ausgeprägtes Bild, indem die weisse Substanz vollkommen frei von Farbstoff ist, während die graue ihn in reichem Maasse aufgenommen hat und so in all' ihren Conturen auf's schärfste hervortritt. Auch die Spinalganglien sind gebläut, während die peripheren Nerven nur eine leichte Bläuung des Neurilemms erkennen lassen. Die Körpermusculatur zeigt überall eine deutliche, wenn auch nicht hochgradige Blaufärbung. Die glatte Musculatur bindet etwas mehr Farbstoff, und scheint es von functionellen Zuständen abzuhängen, in welcher Form er in ihr enthalten sei. So pflegt die Musculatur des Duodenums und der oberen Darmpartien schon im Leben Alizarinweiss zu bilden, während die Musculatur des Magens, insbesondere der ausgeprägte Muskelring des Pylorustheiles, der unteren Darmabschnitte, ebenso die Uterusmusculatur primär blau sind.

Auch das Bindegewebe enthält das Pigment in unveränderter Form und hängt die Färbungsintensität sehr von der Beschaffenheit des Bindegewebes ab, indem das lockere gut vascularisirte zur Farbaufnahme befähigter ist, als mehr derbes. So finden wir im subcutanen Bindegewebe, in dem der Synovialis die relativ grössten Farbstoffmengen, während Sehnen fast gar nichts enthalten. Ebenso enthält das Knorpelgewebe fast nichts, während das Knochengewebe sich nie in der Totalität, sondern höchstens an bestimmten, durch

Wachsthumsvorgänge prädestinirten Oberflächenzonen leicht anfärbt.

Das Blutserum ist, wie oben schon erwähnt, blau; desgleichen auch die Lymphe und die Synovia, der Inhalt der Graaf'schen Follikel, sowie etwa vorhandene Transsudate, z. B. die fast nie fehlende Pericardialflüssigkeit. Lymphdrüsen und Thymus zeigen hellblaue Färbung, die durch Entzündung gesteigert wird; während die Milz und das rothe Knochenmark meistens durch ihre Eigenfarbe die in ihnen enthaltenen und sehr geringfügigen Mengen von Blau verdecken.

Das Epithel der Körperoberfläche ist stets, wenn auch wenig gefärbt; desgleichen sind auch die Schleimhäute, wie die der Conjunctiva, des Gaumens, Oesophagus blau gefärbt. Die Magenschleimhaut zeigt nur selten primäre Bläuung, häufiger zeigt sie primäre Rothfärbung und starke Bläuung beim Oxydiren. Dieses auffällige Verhalten des Magens ist wohl auf eine reducirende Eigenschaft seiner Drüsen zurückzuführen, und gelangen wir so zum eigentlichen Drüsengewebe, dessen Studium ein ausserordentliches Interesse darbietet, da die verschiedenen Drüsen in dem vitalen und postmortalen Reductionsvermögen, in der Menge des aufgenommenen Farbstoffes und der Art der Secretion ganz ausserordentliche und höchst charakteristische Differenzen aufweisen.

Indem ich die ausführliche Besprechung der Secrete auf einen späteren Abschnitt verschiebe, werde ich vorläufig nur das Verhalten der Drüsenparenchyme berühren.

Zu den Drüsen, in welchen während des Lebens der Farbstoff in unveränderter Form enthalten ist, gehören die Speicheldrüsen und die Schleimdrüsen, Glandula lacrymalis,

Pancreas, Milchdrüse und Hoden. Unter diesen Organen nimmt bei erwachsenen Kaninchen die Glandula submaxillaris eine eigenartige Stellung ein, indem sie unter allen Organen die grössten Mengen Farbstoff aufspeichert, die ihr eine dunkele Lasurfärbung verleihen. Es stellt die Glandula submaxillaris die Stelle dar, an welcher die Aufnahme und Retention des Alizarinblaues am promptesten erfolgt, und ist ihr Verhalten das feinste Reagens dafür, ob überhaupt Alizarinblau im Blute kreise oder nicht.

Es tritt diese eigenartige Stellung um so schärfer hervor, wenn wir hiermit das Verhalten der Parotis vergleichen, die nur ausserordentlich geringe Mengen, eigentlich nur Spuren von Blau aufnimmt. Solche colossale Unterschiede können nicht ausschliesslich functioneller Natur sein, sondern müssen auf einer bestimmten, anatomischen Basis beruhen, und spricht hierfür auch die Thatsache, dass Pilocarpinvergiftung zwar die Bläuung der Parotis ein wenig erhöht, aber den principiellen Unterschied zwischen beiden Drüsen durchaus nicht verwischt.

Zu den Drüsen, die eine energische Reduction auszuüben und Alizarinblau in Weiss umzuwandeln vermögen, gehören die Leber, die Nierenrinde und die Harder'sche Drüse. Die Leber pflegt gewöhnlich farblos zu sein und auf dem Durchschnitt nur da, wo etwa, wie um die gröberen Gallengängen etc., grössere Mengen von Bindegewebe vorhanden sind, Bläuung zu zeigen. Der Farbstoffgehalt der Leber zeigt sich nach Oxydation als ein geringfügiger. Gelegentlich findet man wohl auch eine, meist geringfügige primäre Bläuung der Leber, die durch Oxydiren noch etwas gesteigert wird, zum Beweise, dass in solchen Fällen Alizarinblau und -Weiss zugleich vorhanden sei. Ab und zu

kann man auch Uebergänge in der Art constatiren, dass gebläute Partien sich aus einem farblosen Lebergewebe hervorheben. Aus dem Gesagten geht hervor, dass das Lebergewebe schon intra vitam Alizarinblau reducirt. Die Bedingungen, unter denen ein Theil des der Leber zugeführten Blau gelegentlich sich diesem Process entziehen kann, werde ich später des ausführlicheren besprechen.

Im Gegensatz hierzu pflegt die Niere meistens sehr beträchtliche Farbstoffmengen zu enthalten, die dem Mark meist eine sehr intensive Blaufärbung verleihen. Die Rinde verhält sich dagegen ähnlich der Leber, d. h. sie enthält entweder nur reducirten Farbstoff oder neben diesem auch eine mehr weniger beträchtliche Menge unveränderten Blaus. Die intensive Verbläuung des Marks möchte ich auf Grund von Rindenaussehaltungsversuchen darauf zurückführen, dass in den ersten Stadien der Alizarinblauwirkung ein Urin abgesondert wird, der körniges Blau enthält, das zunächst innerhalb des Marks zurückgehalten wird und so durch seine Anhäufung die intensive Färbung erzeugt. Der Gesammtfarbgehalt der Rinde ist kein sehr starker und scheint primäre Verbläuung insbesondere dann einzutreten, wenn das Nierengewebe, wie bei Infusion grosser Quantitäten, mit Farbstoff überschüttet wird.

Das Herz verhält sich vis-à-vis dem Alizarinblau verschieden, indem es bald grössere, bald geringere Mengen aufnimmt. Die Bedingungen, in denen diese Differenzen sich begründen, habe ich mit Sicherheit nicht eruiren können; jedoch schien es mir, als ob zum Theil individuelle Verhältnisse, noch mehr aber die Altersstufe der Thiere eine Rolle spielten, indem das Herz junger Thiere mehr Farbstoff aufnimmt als das ausgewachsener. Im normalen Herzen ist

Blau als solches enthalten, und kann man sich am blossgelegten Organ leicht davon überzeugen, dass bei Eintreten der letalen Asphyxie schnell das blaue Herz seine Farbe verliert und auch nach Eintritt der Reduction noch weiter pulsirt. Bei der Schnelligkeit, mit der das agonal thätige Herz reducirt, ist es daher nothwendig, dass man das Herz als erstes Organ und möglichst rasch untersuche, da man sonst zu Fehlschlüssen gelangen könnte.

Die Lunge und die Pleura ist im Leben betrachtet von normal rosiger Farbe. Eröffnet man die Brusthöhle, so scheint es manchmal, als ob ein leichter Hauch von Blau die Oberfläche rasch überfliege und ebenso rasch wieder verschwinde. Ebenso ist der Durchschnitt der Lunge farblos und ist nur da, wo echtes Bindegewebe vorhanden, also im Verlauf der gröberen Bronchien, primäre Blaufärbung vorhanden. Dagegen zeigt sich nach Oxydation, die man am besten am ertödteten Organ (z. B. dem gekochten) vornimmt, eine ganz deutliche diffuse Bläuung des Lungenparenchyms, die beweist, dass in ihm Alizarinweiss enthalten ist. Ob man hierzu die normale oder die entblutete Lunge verwendet, macht keinen Unterschied.

Nachdem ich so die Reductionsfähigkeit des lebenden Organismus geschildert habe, muss ich noch mit wenigen Worten das Verhalten der überlebenden Organe schildern, da es bekannt, dass während des Absterbens die Parenchyme einen beträchtlichen Zuwachs des Reductionsvermögens zeigen.

Ueberlässt man die Organe eines an Alizarinblau gestorbenen Thieres sich selbst, so sieht man in einem Theil der gebläuten Organe schon innerhalb der ersten 2, 3 bis 15 Minuten Reduction eintreten. Hierher gehören insbesondere das

Herz, Gehirn, Nebenniere, ein Theil der glatten Musculatur, sowie quergestreifte Musculatur*). Zu der zweiten Reihe, in der die Reduction erst später, zwischen 15—45 Minuten, auftritt, gehört ein Theil der Drüsen, wie die Thränendrüse, die Parotis, die Lymphdrüsen etc., während an anderen Orten, besonders an der Submaxillaris, Reduction selbst nach Stunden noch nicht zu constatiren ist.

Genauere, zahlenmässige Angaben, etwa eine Scala der verschiedenen Reductionsgeschwindigkeiten stelle ich nicht auf, da eine Reihe äusserer Momente, Todesart, Lufttemperatur, Farbstoffgehalt und Individualität, insbesondere Altersstufe die Schnelligkeit des Reductionseintrittes etwas beeinflussen.

Ausserdem pflegt dieselbe, und dies dürfte von hervorragender Wichtigkeit sein, durch functionelle Zustände der Organe in ganz ausgesprochener Weise beeinflusst zu werden. So wird die Darmmusculatur, so weit dies nicht schon innerhalb des Lebens geschehen, rasch reducirt; während die relativ unthätige Musculatur des Uterus ihre Bläuung ausserordentlich lange bewahren kann. An der quergestreiften Musculatur treten ebenfalls solche Differenzen hervor und kann es als Regel gelten, dass mit am schnellsten der Masseter, am langsamsten der Quadratus lumborum redu-

*) Erwähnenswerth ist, dass die Reduction am rapidesten an den Stellen auftritt, die schon im Leben reductionsfähig sind. So findet man in den Fällen, in denen die Magenschleimhaut eine primäre Bläuung zeigt, schon in den allerersten Minuten Reduction auftreten. Ebenso verhalten sich die Nebennieren und die glatte Musculatur des unteren Dünndarmabschnittes, während die primäre Verbläuung der Leber hiervon eine später zu erklärende Ausnahme macht, indem sie auch durch eine Viertel-, ja eine Halbestunde sich unverändert halten kann.

cirt, dass der Quadriceps und der Wadenmuskel länger geblänt bleiben, als die übrigen Muskelgruppen der unteren Extremität. Beim Herzen pflegen die Ventrikel schneller zu reduciren, als die Vorhöfe und die Herzohren; am Gehirn das centrale Grau etwas eher als die Gehirnrinde. Auf jeden Fall dürfte das Angeführte beweisen, dass das postmortale Reductionsvermögen eines bestimmten Elements (z. B. der glatten Muskelfaser) ein durchaus wechselndes, von Ort und Thätigkeitszustand beeinflusstes ist, und möchte ein eingehenderes Studium der graduellen Reductionsdifferenzen scheinbar gleichwerthiger Systeme manches interessante Resultat ergeben.

Die im vorstehenden gegebene Schilderung bezieht sich, wie auch schon hervorgehoben, auf vollkommen erwachsene Thiere, und bietet das Studium anderer Altersstufen hiervon einige Abweichungen. Bei ganz jungen Kaninchen, etwa solchen der ersten Woche, fehlt zunächst das charakteristische Verhalten der Speicheldrüsen, indem einerseits die Submaxillaris keine ausgesprochene Election für den Farbstoff zeigt und andrerseits die Parotis etwas von ihm annimmt. Weiterhin tritt die Hirnbläuung entsprechend der geringen Entwicklung und Durchbildung der grauen Substanz sehr in den Hintergrund. Das Herz pflegt reichliche Mengen von Farbstoff zu enthalten, und die Lunge, wie beim erwachsenen Thier, energisch zu reduciren. Die postmortale Reduction ist entschieden langsamer, wie beim erwachsenen Thiere. Halbwüchsige Thiere verhalten sich mit Ausnahme des Systems der Speicheldrüsen und einer leichten postmortalen Reductionsverzögerung ähnlich wie erwachsene.

Recapituliren wir die Gesammtheit der Befunde, so können wir die Organe in 3 Gruppen eintheilen:

1. in solche, die schon innerhalb des Lebens Alizarinblau reduciren;

2. in solche, die wie Gehirn, Herz etc. keine vitale, aber eine rasch einsetzende postmortale Reduction zeigen;

3. in solche, die wie Pancreas und Submaxillaris Alizarinweiss nur ganz spät oder auch gar nicht bilden.

Die erste Gruppe muss unser specielles Interesse deswegen erwecken, da sie die Stellen des Körpers umfasst, welche das energischste Reductionsvermögen besitzen, und mithin auch im Leben diese Function an erster Stelle ausüben müssen. Wenn man bedenkt, dass aus dem Alizarinblau erst unter Zuhülfenahme höchst eingreifender Reagentien, Kochen mit Kali und Traubenzucker etc., Weiss entsteht, so wird man sich eine Vorstellung von der geradezu colossalen Reductionsfähigkeit der Gewebe bilden können. Die Thatsache, dass überhaupt lebende Gewebe solche Kräfte entwickeln können, beweist, dass in den betreffenden Systemen noch während des Lebens eine Sauerstoffnoth herrscht, die sie zu Leistungen gleich den der anaëroben Organismen befähigt. In den betreffenden Zellelementen muss demnach die Besetzung der Orte der Sauerstoffaufnahme eine so unzureichende sein, dass selbst noch Affinitäten von maximaler Sauerstoffgier ungesättigt bleiben.

Betrachten wir von diesem Gesichtspunkt aus die von uns gefundenen Reductionsorte, so sehen wir an der glatten Musculatur einen hierfür massgebenden Factor mit Schärfe hervortreten, nämlich den der functionellen Inanspruchnahme. Wir sehen hier deutlich, dass der erhöhte Sauerstoffverbrauch, der durch Arbeitsleistung bedingt ist, eine Erhöhung des Reductionsvermögens hervorruft, indem trotz der functionell gesteigerten Blut- und Sauerstoffzufuhr die Muscula-

tur nicht den Grad der Sauerstoffsättigung des unthätigen Zustandes aufrecht erhalten kann*). Dass die Leber einen energischen Reductionsherd darstellt, hat nichts überraschendes, wenn man bedenkt, dass ihr Parenchym fast ausschliesslich durch venöses Blut ernährt wird. In der Nierenrinde gehen fort und fort die ausgiebigsten chemischen Umsetzungen vor sich, und dürfte es so verständlich sein, dass trotz des reichen Gefässgehaltes doch die zugeführten Sauerstoffmengen nicht genügen, um den excessiven Gebrauch vollkommen zu decken. Das Verhalten der Harder'schen Drüse erklärt sich wohl durch die ganz eigenartige und einzig dastehende Art des Secretes, welches möglicherweise nur unter grosser Sauerstoff-Absorption gebildet werden kann. — Wenn wir so all' diese Thatsachen uns leicht zurechtlegen und erklären können, so gilt ein solches nicht von dem von uns erhobenen Lungenbefund. Es ist gewiss eine höchst überraschende Thatsache, dass die Lunge, zu der der Sauerstoff frei zuströmt, in ihren Parenchymen Sauerstoffnoth zeigt, die höher und wirkungsvoller ist, als die der meisten Körperparenchyme. Noch auffälliger erscheint diese Thatsache, wenn man bedenkt, dass sich in ihr Alizarinweiss bildet, d. h. ein Körper, der an und für sich in schwach alkalischen Medien indifferenten Sauerstoff an sich reisst und somit in den alkalisch reagirendem, stets sauerstoffdurchströmten Lungenparenchymen eigentlich gar nicht

*) Dass gerade die Musculatur des Darms vor anderen Muskelsystemen reductionskräftig ist, wird nach Untersuchungen von Zuntz und Mehring nicht Wunder nehmen, aus denen erhellt, dass die durch Zufuhr von Nahrungsstoffen in den Magen auftretende Steigerung des Sauerstoffverbrauchs im wesentlichen durch die Arbeit des Verdauungsapparates bedingt wird. Vielleicht trägt hierzu neben der Musculatur auch die Magenschleimhaut, deren hches Reductionsvermögen schon erwähnt, etwas bei.

existenzfähig ist. Später werde ich noehmals, gestützt auf weiteres Material, auf diese paradoxe Thätigkeit einzugehen Gelegenheit haben. Zum Schluss möehte ich noeh einige wenige vergleichende Versuche anführen, die an Meerschweinchen, Mäusen, Katzen, Tauben und Hühnern angestellt wurden und die in den Abweichungen und Uebereinstimmungen einige wichtige Punkte erkennen lassen.

Bei Meerschweinchen ergaben sich im allgemeinen die gleichen Befunde, wie beim Kaninchen, indem Gehirn, Herz, Musculatur, Speicheldrüsen, Pankreas etc. gebläut waren, während Lunge, Leber und Magenschleimhaut reducirten. Die postmortale Reduction trat im allgemeinen schnell ein und glich selbst bis auf Einzelheiten z. B. dem verschiedenen Verhalten der Schenkelmuskeln den bei Kaninchen erhobenen Befunden.

Die Katzen sind gegen Alizarinblau weit empfindlicher, als Kaninchen, und stellen hier bei subcutaner Einführung schon 2 Ccm. einer gesättigten Lösung pro Kilogrm. Thier eine stets den Tod herbeiführende Dosis dar. In den Hauptmomenten entsprechen zwar die Befunde dem allgemeinen Schema, doch ergeben sich in einigen, allerdings nur nebensächlichen Punkten Abweichungen, die man leicht aus folgenden Protocollen ersehen wird.

I. Kätzchen von 820 Grm. Um 11 Uhr 45 Min. Injection von 1,6, um 12 Uhr 10 Min. von 0,5 concentr. Sulfitlösung.
Um 12 Uhr 23 Min. starke Speichelsecretion.
Um 12 Uhr 25 Min. Beginn der Krämpfe.
Schnelle Steigerung; Dyspnoë.
Um 12 Uhr 37 Min. Thier agonal getödtet.
Gehirngrau sehr stark blau.
Submaxillaris mässig blau, nicht annähernd so

stark, wie beim Kaninchen; dergleichen zeigen Parotis, Pancreas deutliche primäre Bläuung.

Zungenoberfläche und Blasenschleimhaut blau; ebenso die des Magens; letztere noch am schnellsten post mortem reducirend.

Herz mässig blau. Körpermusculatur und Darmmusculatur blau.

Niere zeigt eine schwache Bläuung der Rinde, etwas stärkere des Markes. Kein Urin. Nebenniere zeigt im Mark eine ziemlich beträchtliche Bläuung.

Nach dem Kochen zeigt die Leber eine leichte Verbläuung der Oberfläche und Rosafärbung der Schnittfläche, die an der Luft verbläut. Galle wird mit Ammoniak etwas dunkler, durch Hydrosulfit wieder heller, beim Luftzutritt wieder verdunkelt; beim Kochen mit Kali geringe Grünfärbung. Die alkoholisch-ammoniakalische Lösung ist ohne Fluorescenz.

Subcutanes Bindegewebe blau; ebenso Neurilemm und Knochenoberfläche. Fettgewebe deutlich roth, beim Bestreichen mit Kal. carbon. tritt Blaufärbung ein, zum Beweise, dass im Fettgewebe Alizarinweiss enthalten ist.

Lunge farblos; nach Oxydation mässiger Alizaringehalt.

II. Thier von 650 Grm. erhält 0,8 Ccm. Sulfitlösung. Nach 1 Stunde getödtet.

Hirngrau ziemlich stark geblänt; hinterher kommen gewisse Schleimhäute, z. B. die der Blase, die Darmwand, sowie Knochenoberfläche.

Speicheldrüsen, Pancreas, Thymus und Mesenterialdrüsen nur sehr schwach gefärbt.

Herz, Lunge, Leber lassen keine primäre Verbläuung erkennen; nach dem Oxydiren minimale Spuren von Blau.

Niere zeigt geringe Färbung der Zone zwischen Mark und Grenzschicht; nach dem Oxydiren geringer Farbgehalt der Rinde. In Galle und Harn geringe Mengen synthetischer, nicht näher bestimmter Farbstoffe.

Es nähert sich mithin der Vertheilungstypus des Alizarinblaues bei der Katze den Verhältnissen, die wir beim Kaninchen gefunden haben. Kleine Abweichungen, wie

etwa eine schwächere Färbung der Submaxillaris, eine stärkere der Nebennieren, sind wohl an und für sich ziemlich belanglos. Intra vitam sind bei der Katze besonders reductionsfähig Lunge, Leber und — last not least — das Fettgewebe. Postmortal reduciren Magenschleimhaut und sodann die Darmmusculatur noch am schnellsten, während das Hirngrau sogar noch $^3/_4$ Stunden nach dem Tode seine Bläuung bewahren kann. Auch in anderen Systemen, insbesondere bei der Musculatur, tritt eine entsprechende Verzögerung der postmortalen Reduction zu Tage.

Die Tauben sind gegen Alizarinblau ebenfalls empfindlicher, als Kaninchen und trat pro Kilogrm. Thier nach Injection von 5 Ccm. der gesättigten Lösung der Tod nach 15 Minuten, von 3 Ccm. nach 3—4 Stunden ein, während 2 Ccm. zwar noch Vergiftungserscheinungen (Erbrechen) hervorriefen, aber doch nicht tödteten. Die Section zeigt mit Ausnahme der Lunge, die geringe Mengen des Leukoproducts enthält, alle Organe von blauer Farbe; dabei pflegen Gehirn und Leber gewöhnlich eine sehr starke Bläuung zu zeigen. Die postmortale Reduction tritt bei Lufttemperatur ausserordentlich langsam oder auch gar nicht ein. Bei einem Versuch wurde z. B. nach 30 Minuten Reduction der Darmmusculatur beobachtet, während nach 2 Stunden Gehirn, Leber und Pancreas ihre blaue Farbe noch behalten hatten. Bei einem 2. Versuch wurden Gehirn, Pancreas, Leber und Magenmuskel eine halbe Stunde Bruttemperatur ausgesetzt, und nach dieser Zeit nur im Gehirn eine partielle Reduction beobachtet.

Die vorliegenden Beobachtungen zeigen, dass die Reductionskraft des Organismus überhaupt, die wir durch die Combination der vitalen und postmortalen Leistung messen

können, keine einheitliche sei, sondern dass sie, wie dies auch a priori zu erwarten, von der Thierspecies in hohem Grade beeinflusst werde. Während sich das Meerschweinchen in dieser Richtung ähnlich dem Kaninchen verhält, sehen wir schon bei der Katze eine deutliche Herabminderung des Reductionsvermögens, die bei der Taube noch einen höheren Grad erreicht, indem hier die postmortale Reduction ausserordentlich spät einsetzt und auf eine geringe Zahl von Organen beschränkt bleibt. Wenn man bedenkt, dass einerseits bei den Vögeln die Körpertemperatur eine höhere, als bei den Säugethieren ist, und dass andererseits eine solche Temperatursteigerung im Sinne einer Reductions-Begünstigung wirkt, wird man folgern müssen, dass unter den untersuchten Thieren die Taube das absolut geringste Reductionsvermögen besitzt. Reductionsvermögen und Oxydationskraft stehen nun zu einander, wie dies in der Einleitung erwähnt, in einem entgegengesetzten Verhältniss und müsste somit der Vogelorganismus als der oxydationsfähigste angesprochen werden. Nun hat man, gestützt auf die Untersuchungen von Regnault über den Sauerstoffbedarf, auf die Höhe der Bluttemperatur, den rapiden Stoffwechsel etc., dem Vogelorganismus dies höchste Oxydationsvermögen vindicirt, und darf ich diese Uebereinstimmung wohl als einen Beweis für die Richtigkeit meiner eigenen Anschauung anführen.

Dass die Lunge bei allen untersuchten Thieren, auch bei Maus, Igel, Huhn, Alizarinblau reducirt, scheint mir eine specielle Erwähnung zu verdienen, und glaube ich aus dem bei Tauben erhobenen Befund folgern zu müssen, dass überhaupt die Lunge den Ort des maximalen Reductionsvermögens darstelle, und dass dieses Organ mithin befähigt sei,

energischere Reductionsleistungen zu vollziehen, als jedes andere Organ. Es wird dadurch das Paradoxe dieser Erscheinung, auf das ich schon hingewiesen, noch verschärft, und wird man ohne Weiteres auf die Vermuthung geführt, dass diese so weit verbreitete und bis jetzt unbekannte Einrichtung mit der Function der Lunge, der Sauerstoffaufnahme, auf's Innigste verknüpft sei.

C. Ueber die Schicksale des Alizarinblaues und chronische Alizarinblauwirkungen.

Nachdem ich in dem vorhergehenden Abschnitt gezeigt, in welcher Weise sich das Alizarinblau innerhalb der Parenchyme verhält, muss ich nun der hiermit verknüpften Frage näher treten, in welcher Art und welcher Form das Alizarinblau von den verschiedenen Drüsen secernirt wird. A priori hätte man erwarten sollen, dass das Verhalten der Secrete dem der Parenchyme parallel verlaufen müsste und dass blaue Drüsen, wie die Submaxillaris, ein blaues, reducirende, wie die Leber, ein Alizarinweiss haltendes ausarbeiten würden. Es hat sich diese Voraussetzung nur in ihrem ersten Theile bewahrheitet, indem sich bei den reducirenden Drüsen ganz eigenartige und unerwartete Verhältnisse ergaben, die ich an Urin und Galle verfolgt habe*).

Was zunächst den Harn anbetrifft, so tritt in ihm der Farbstoff als solcher, als feinkörniges Blau auf, oder in lös-

*) Das Secret der Submaxillaris enthält stets nur Blau, während die Bauchspeicheldrüse keine erkennbaren Farbstoffmengen abscheidet.

lichen Modificationen, die ihm eine rothbraune Farbe verleihen. Folgende kleine Tabelle, die ausschliesslich nach Subcutanversuchen zusammengestellt, mag die zeitlichen Bedingungen der verschiedenartigen Secretionen veranschaulichen.

Versuchsdauer		Urin
9	Minuten	farblos
14	„	null
25	„	blau
26	„	„
30	„	farblos
30	„	blau
33	„	„
35	„	„
35	„	gemischt
40	„	„ (vorwiegend blau)
43	„	blau
45	„	gemischt
50	„	roth
50	„	blau
53	„	gemischt
60	„	blau
70	„	roth
74	„	gemischt
80	„	„
80	„	blau
90	„	gemischt
110	„	rothbraun
110	„	roth
132	„	„
147	„	„
180	„	„

Aus dieser Zusammenstellung geht hervor, dass bei Alizarinblauvergiftung zunächst ein blauer Urin secernirt wird und dass erst im weiteren Verlauf lösliche rothe Körper auftreten. Wie lange die einzelnen Perioden im gegebenen Falle andauern, lässt sich nur annähernd bestimmen, und kann man im allgemeinen nur angeben, dass die Blausecretion in der zweiten Viertelstunde manifest wird und sich im besten Falle durch 1½—2 Stunden erstrecken kann, während die rothe Secretion frühestens nach 30 Minuten eintritt, und nach 2 Stunden die einzige Ausscheidungsform darstellt. Der in den ersten 15 Minuten entleerte Urin pflegt farblos zu sein; jedoch möchte ich aus diesen Umständen nicht schliessen, dass in der That die Harnkanälchen ein farbloses Secret geliefert hätten, sondern vielmehr annehmen, dass zwar Blau von dem Epithel der gewundenen Harnkanälchen secernirt, aber innerhalb der tieferen Partien, im Mark, zurückgehalten worden sei. Es spricht hierfür der Umstand, dass innerhalb der ersten Periode der Alizarinvergiftung das Mark meistens eine ganz intensive Bläuung erkennen lässt. Ich würde mithin den Beginn der ersten Periode der Blausecretion unmittelbar und ohne Intervall an die Einführung des Pigmentes anschliessen.

Die Galle, welche, wie der reichliche Inhalt der oberen Darmpartien beweist, in nicht unbeträchtlichen Quantitäten entleert wird, verhält sich wieder etwas anders, indem hier nach einem bestimmten Intervall, das etwa zwischen 15 bis 30 Minuten gelegen ist, sofort die Ausscheidung des synthetischen löslichen Farbstoffes erfolgt, wie folgende Tabelle zeigt:

14 Minuten synthetisch.
23 „ synthetisch.

26 Minuten synthetisch.
30 „ „
35 „ „

Für die Lehre von der Secretion war nun die Frage von der Natur der Farbstoffe, die offenbar einer Synthese ihre Entstehung verdanken, von der grössten Wichtigkeit. Entsprechend dem Zweck dieser Arbeit interessirte mich fast ausschliesslich die Entscheidung, ob sich die Farbstoffe vom Alizarinblau oder -weiss ableiteten, d. h. ob sie mit oder ohne Beihülfe von Reduction entstanden wären. Ein Eingehen auf die Natur der Paarlinge lag mir im Sinne meines Untersuchungsplanes fern, und glaubte ich um so eher darauf verzichten zu dürfen, als in der That die bald anzuführenden Reactionen das, was ich wissen wollte, mit aller Klarheit entschieden.

Ich beginne zunächst mit dem synthetischen Farbstoff, der sich in den ersten zwei Stunden in der Galle resp. im Harn findet. Derselbe ähnelt dem von mir verwandten Alizarinblausulfit in einigen Punkten, z. B. in der Farbe der neutralen Lösung. Weiterhin zeigt er in trockenem, fein vertheilten Zustande ein dem Sulfit analoges Verhalten, indem Papierstreifen, die mit derartigem Secret getränkt waren, beim Berühren mit einem heissen Metall sogleich verbläuten. Deutliche Differenzen ergab dagegen die Anwendung von Alkalien. Versetzt man eine dünne Lösung der Sulfitverbindung mit etwas kohlensaurem Natron, so tritt zunächst eine schmutzig grüne Färbung ein, die mehr oder weniger schnell in reines Blau übergeht. Im Gegensatz hierzu ergiebt der erste synthetische Farbstoff mit kohlensaurem Natron eine schön violette Lösung, die an und für sich beständig ist und selbst durch einmaliges Auf-

kochen nicht zerstört wird. Aetzende Alkalien, Natron, Kali, zerstören bei schwacher Concentration den synthetischen Farbstoff nicht. Dagegen tritt sofort beim Erwärmen einer derartigen Lösung Abscheidung von Alizarinblauflocken ein. In gleicher Weise wirken Alkalien in concentrirtem Zustande schon in der Kälte. Führt man z. B. in ein mit verdünnter Lösung des Farbstoffes beschicktem Reagensglas eine Natronstange ein, so wird man, auch wenn man durch beständige Berieselung mit kaltem Wasser für genügende Abkühlung gesorgt hat, stets die tiefsten Schichten der Flüssigkeit, die einer concentrirten Natronlauge entsprechen, im Ton des Alizarinblaus gefärbt finden. Es geht hieraus hervor, dass kohlensaure Alkalien den Farbstoff nicht zerstören, dagegen ätzende ihn in Alizarinblau und einen noch unbekannten Paarling zerbrechen. Ich schloss hieraus, dass in dem uns interessirenden Farbstoffe das Alizarinblau als solches enthalten sein müsse. War dies in der That der Fall, so musste es möglich sein, durch Einfluss von Reductionsmitteln den Farbstoff in ein Leukoproduct überzuführen, das sich an der Luft regenerirte. Dieses ist in der That der Fall. Versetzt man z. B. eine ammoniakalische Lösung der Galle, die von violetter Farbe ist, vorsichtig und tropfenweise mit hydroschwefligsaurem Ammoniak, das ich mir aus schwefliger Säure, Zink und Ammoniak herstellte, so tritt schon nach einigen Tropfen eine Gelbfärbung der Lösung ein, die durch Schütteln an der Luft wieder zur ursprünglich violetten Nüance zurückkehrt. Behandelt man eine solche gerade mit dem nothwendigen Minimum entfärbte Lösung unter entsprechenden Cautelen mit Aetzkali, so werden Flocken abgeschieden, die nach ihren Eigenschaften — Verbläuung durch Sauerstoff, Wasserstoffsuperoxyd — als

Alizarinweissflocken anzusprechen sind. Es ist hiermit erwiesen, dass der Farbstoff ein Leukoproduct bildet, das seinerseits durch das Aetzkali in ganz entsprechender Weise wie das Ausgangsmaterial zerbrochen wird. Von sonstigen Eigenschaften, die den Farbstoff charakterisiren, möchte ich nur erwähnen, dass derselbe in ganz schwach alkalischen Lösungen, die am besten noch mit etwas Alkohol versetzt werden, eine deutlich ausgesprochene bläuliche Fluorescenz zeigt. Ausserdem giebt er, ähnlich wie das Alizarin, mit einer Reihe von Salzen, insbesondere der Erden, unlösliche Fällungen, die wohl für eine genauere Bestimmung des Körpers verwandt werden könnten.

Neben diesem Fluorescenz-Farbstoff, der die allerersten Perioden der Vergiftung charakterisirt, findet man in späteren Stadien sowie bei Fütterungsversuchen eine zweite Modification, die sich durch einige Eigenschaften wesentlich von ihr unterscheidet. Zunächst ermangelt der schwach alkalischen Lösung — kohlensaures Natron, Ammoniak — jeder Ton von Blau, indem sie nur ein stumpfes, schmutziges Roth zeigt; desgleichen fehlt auch die Fluorescenz. Kocht man eine mit Natronlauge versetzte Lösung, so tritt zunächst die Abscheidung grüner Flocken ein, die jedoch sehr bald durch Reduction roth werden und erst beim Schütteln an der Luft wieder vergrünen. Behandelt man eine ammoniakalische Lösung mit Ammoniumhydrosulfit, so tritt Entfärbung und Regeneration der Farbe durch Luftsauerstoff ein. Ich möchte aus den beiden letzten Reactionen, aus der primären Abspaltung von Alizarinblau und der Reductionsfähigkeit schliessen, dass auch dieser zweite synthetische Farbstoff sich vom Alizarinblau ableite; allerdings dürfte der hierfür massgebende Paarling wohl anderer Natur sein, als bei der

ersten Modification, und dürfte er wohl, wie ich aus dem Fehlen der Fluorescenz schliessen möchte, an einer anderen Stelle des Alizarinblaumoleküls eingreifen als der erstere. Vielleicht kann man aus der schnellen Reduction des zunächst gebildeten Blaus schliessen, dass dem abgespaltenen Paarling reducirende Eigenschaften zukommen. Wenigstens spricht hierfür der Umstand, dass die alkalische Lösung, die einmal durch Kochen reducirt, durch Sauerstoff wieder regenerirt, bei erneutem Kochen nicht mehr reducirt wird.

Neben diesen beiden Modificationen dürfte vielleicht noch eine dritte vorkommen, die sich vom Alizarinweiss ableitet; ich habe dieselbe jedoch nur so ausserordentlich selten und stets nur in so geringen Spuren antreffen können, dass ich sie mit gutem Recht für wenig belangreich und einer speciellen Untersuchung nicht bedürftig ansah*).

Von höchster physiologischer Wichtigkeit ist es, dass die beiden synthetischen Farbstoffe sich in kohlensauren Alkalien leicht und ohne Zersetzung lösen, indem hierin sich die Fähigkeit begründet, im Blute in gelöster, diffusionsfähiger Form zu circuliren. Offenbar ist hierdurch auch eine Erleichterung der Elimination gegeben, indem die Secretionsorgane, die in der Norm für gelöste Stoffe eingestellt sind, augenscheinlich solches leichter und aus-

*) Ich traf diese 3. Modification einmal bei einer Phosphorvergiftung. Der Urin war von gelber Farbe und änderte dieselbe nicht durch Ammoniak- oder Natronzusatz. Der mit Natronlauge versetzte Urin wurde nicht durch Schütteln mit Luft gefärbt, vergrünte dagegen sofort durch Wasserstoffsuperoxyd. Kochte man die alkalische Lösung, so trat Ausscheidung rother Flocken ein, die an der Luft vergrünten, d. h. aus Alizarinweiss bestanden.

giebiger besorgen als die ungewohnte Bewältigung körnigen Materials.

Für die Lehre von der Secretion ergeben sich hieraus einige höchst interessante Resultate, die ich zunächst an der Leber erörtern möchte.

Das Leberparenchym ist, wie ich gezeigt, im Stande, Alizarinblau zu -weiss zu reduciren. Nichtsdestoweniger enthält die Galle den Fluorescenzfarbstoff, der, wie oben nachgewiesen, ein Analogon des Blau darstellt. Am einfachsten könnte man diese Verhältnisse dadurch erklären, dass nebeneinander in den Leberzellen die Reduction des Alizarinblaus in dem eigentlichen Protoplasma, die Bildung und Ausscheidung des Fluorescenzfarbstoffes im Paraplasma vor sich gehe. Es lässt sich nun an der Leber, wie ich bald zeigen werde, mit aller Evidenz nachweisen, dass in der That die Bildung des synthetischen Farbstoffes in den Zellen selbst stattfindet. Für die Annahme, dass der Fluorescenzfarbstoff in der Leber selbst gebildet werde, spricht zunächst der Umstand, dass derselbe in der Galle frühzeitig und schon zu einer Zeit auftritt, in der im Blute noch keine synthetischen Farbstoffe existiren. Ja es scheint sogar, als ob die Leber nicht im Stande wäre, den ihr mit dem Blut zugeführten synthetischen Farbstoff in die Galle übertreten zu lassen, indem man im Verlauf einer subchronischen, sich durch mehrere Stunden hinziehenden Vergiftung, in einer Periode, während der im Blutserum, im Urin etc. noch synthetische Farbstoffe vorhanden sind, die Galle hiervon frei findet. Weiterhin lässt sich vielleicht auch der befremdliche Umstand, dass man bei Verwendung von Alizarinblaulacken, z. B. Mangan, gelegentlich trotz intensiver Färbung des Leberparenchyms

in der Galle häufig keine Spur von Fluoreseenzfarbstoff antrifft, dadurch motiviren, dass das in der Leberzelle, resp. im Paraplasma abgelagerte Lackkorn durch die schon bestehende feste chemische Bindung anderweitigen chemischen Einflüssen schwerer zugänglich gemaeht sei. Findet nun wirklich in der Leberzelle die Bildung des synthetisehen Produetes statt, so muss dieselbe dann ausbleiben, wenn durch irgend welche Eingriffe der supponirte Paarling, der offenbar ein normaler Bestandtheil des Leberparenchyms ist, zum Verschwinden gebraeht wird. Solches habe ich nun für die Phosphorvergiftung, die zunächst ihre verderbliehste Wirkung an der Leber ausübt, eonstatiren können, indem ich bei Thieren, die Phosphor erhalten hatten, die Galle in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ganz frei von synthetischem Farbstoff fand, ohne dass übrigens dessen Bildung an anderen Orten aufgehoben war. Folgende Belege werden hierfür genügen.

1) Kaninchen von 1500 Grm. erhielt am 8. Sept. 7½ Mgrm. und am 9. September 3,5 Mgrm. Phosphor in öliger Lösung subcutan. Am 10. September erhielt es um 10 Uhr 35 Min. 8 Ccm. Alizarinblau, um 10 Uhr 50 Min. nochmals 8 Ccm. Um 11 Uhr 15 Min. Tod unter Krämpfen.

Gehirn, Speicheldrüse etc. blau.

Leber stark verfettet, zeigt herdweise primäre Verblässung von periacinösem Charakter; nach dem Oxydiren nicht ganz unbeträchtlicher diffuser Blaugehalt. Galle vollkommen frei von synthetischem Farbstoff.

2) Albino von 800 Grm. erhielt am 11. September 4 Mgrm. Phosphor in öliger Lösung, am 14. September um 10 Uhr 15 Min. 3,2 Ccm. der concentrirten Alizarinsulfitlösung.

Gehirn schön blau; ebenso Submaxillaris.

Herz etc. schön blau.

Pericardialflüssigkeit schwach blau.

Leber zeigt fleckige Bläuung, nach der Oxydation einen diffusen, nicht unbeträchtlichen Blaugehalt.

Galle von vollkommen normaler Farbe, durch Ammoniak nicht verändert; dagegen enthält der Urin beträchtliche Mengen des Fluorescenzfarbstoffes.

3) Lapin von 1500 Grm. erhält am 9. September 7½ Milligramm Phosphor, am 11. September um 10 Uhr 30 Min. 6 Ccm. Alizarinsulfit, um 11 Uhr 10 Min. weitere 2 Ccm. Tod um 12 Uhr.

Sonst normales Bild. In der Niere findet sich eine schmale fein radiär gestreifte Zone zwischen Grenzschicht und Rinde, während der Papillartheil eine ziemlich intensive dunkle Streifung zeigt.

Urin enthält Fluorescenzfarbstoff; Galle ist frei davon.

Bei der Niere liegen die Verhältnisse etwas complicirter. Trotzdem auch das Epithel der gewundenen Harnkanälchen Alizarinblau reducirt, wird in der ersten Periode ein körniges Blau enthaltender Urin secernirt. In der zweiten Periode kommen dann synthetische Farbstoffmodificationen zur Ausscheidung, die sich jedoch ebenfalls vom Alizarinblau ableiten, indem zunächst der Fluorescenzfarbstoff, in den späteren Stadien aber die zweite früher geschilderte Modification abgeschieden wird. Wahrscheinlich ist es, dass der durch den Harn entleerte Fluorescenzfarbstoff anfänglich in der Niere selbst auf Kosten des hier abgelagerten Blaues gebildet wird. Im weiteren Verlaufe kommen jedoch, wie wir sehen werden, immer beträchtlichere Quoten zur Ausscheidung, die, an anderen Orten gebildet, der Niere schon in fertigem Zustand zugeführt werden. Auf jeden Fall wird man, wenn man bei der Niere die erste Secretionsperiode, sowie den Beginn der zweiten ins Auge fasst, eine Bestätigung der an der Leber gewonnenen Erfahrung finden, dass nämlich Organe mit reduci-

rendem Protoplasma ein der Blaustufe entsprechendes Secret liefern.

Die Kenntniss der geschilderten synthetischen Veränderungen ist fernerhin für das Studium der chronischen Alizarinblauwirkung und für die hier stattfindenden Eliminationsvorgänge von Werth, da man sonst leicht zu irrigen Schlüssen gelangen könnte. Es ähneln in der That die geschilderten Blauderivate in ihrer Nuance sehr derjenigen des Alizarinweiss und könnte man ohne Kenntniss des richtigen Sachverhalts gewissen Orten leicht eine Reductionsfähigkeit zuschreiben, die ihnen in Wirklichkeit nicht zukömmt*). Gerade um diesem Irrthum vorzubeugen, habe ich zur Verfolgung des Reductionsvermögens der Gewebe ausdrücklich die allerersten Stadien der Blauwirkung empfohlen.

Will man dagegen die weiteren Schicksale des Alizarinblaues verfolgen, so wird man, um die nöthige Beobachtungsdauer zu erhalten, im allgemeinen die kleineren, nicht tödtlichen Alizarinblaugaben verwenden. Hat man einem Kaninchen eine solche injicirt, so sieht man, dass die ursprüngliche Körperverbläuung allmälig abnimmt und einer Rosa-Nüancirung weicht, die schon nach 1 Stunde beginnen kann, und welche am leichtesten durch Betrachtung der Conjunctiva wahrgenommen wird. Obducirt man zu dieser Zeit ein Thier, so erhält man mit Ausnahme einer stellenweisen Rosafärbung des lockeren Bindegewebes den typischen Normalbefund. Wartet man jedoch länger, etwa 2, 3

*) Man kann übrigens durch Bestreichen mit Natr. carbon. sehr leicht unterscheiden, ob in dem betr. Falle Alizarinweiss oder ein synthetischer Farbstoff enthalten sei, indem das erstere hierbei durch den Luftsauerstoff blau, die Derivate dagegen violett resp. roth gefärbt werden.

bis 4 Stunden, so ergiebt sich Folgendes. Das lockere Bindegewebe zeigt statt der Bläuung überall eine rosige leicht in's Violette spielende Nuancirung, die von der Anwesenheit eines synthetischen Farbstoffes abhängig ist, während die Knochenoberfläche noch ihre Bläuung bewahrt. Dabei zeigt sich, dass mit Ausnahme der Submaxillaris, deren Bläuung sich noch zu steigern pflegt, eine Abnahme, ja sogar ein Verschwinden der Bläuung der übrigen Organe stattfindet, ohne dass hierfür eine correspondirende Rothfärbung auftritt. Eigenartig ist das Verhalten des Gehirns, indem ein Theil des Blaues aus der grauen Substanz in die weisse überwandert, und man so in einem Stadium gerade eine Umkehrung des ursprünglichen Verhaltens constatiren kann, da nun die graue Substanz vollkommen entfärbt, die weisse dagegen mässig gebläut ist.

Im Blute ist zu dieser Zeit Blau nicht mehr enthalten, sondern der synthetische Farbstoff, der dem Serum eine rothviolette Farbe verleiht. Die Ausscheidung desselben erfolgt durch die Schleimdrüsen der Mundhöhle, des Uterus, am längsten und ausgiebigsten aber durch die Niere, welche jetzt in ihrer von Alizarinblau und -weiss freien Rinde eine höchst charakteristische Rothfleckung zeigt. Ob aus gewissen Organen, z. B. dem Gehirn, unverändertes Blau in die Lymphe und somit in die Blutbahn zurücktritt, und ob die Submaxillaris diese letzten Reste aufsammelt, habe ich mit Sicherheit nicht entscheiden können; auf jeden Fall können wir aber behaupten, dass das Alizarinblau sicher zum allergrössten Theil und relativ rasch in eine lösliche Modification übergeht, die in Vertheilung und Ausscheidung ganz anderen Gesetzen folgt, als das Alizarin-

blau. Das Charakteristische dieses Vorganges ist darin zu suchen, dass hierbei das Alizarinblau denaturirt, d. h. der wesentlichen, seine Verwendbarkeit bedingenden Eigenschaften (insbesondere seiner Unlöslichkeit) beraubt wird, und braucht es kaum noch erwähnt zu werden, dass diese zweite Periode für die Erreichung der von uns erstrebten Ziele sichere Unterlagen nicht mehr darbietet.

Bei Tauben liegen die Verhältnisse durchaus anders, indem hier der Farbstoff unverändert bleibt und relativ langsam eliminirt wird. So fand ich bei einer Taube, die pro Kilogramm 2,6 Cem. erhalten hatte und nach 3 Stunden gestorben war, mit Ausnahme von Herz, Lungen und Brustmuskeln fast alle Organe blau und bei einer anderen, die 6 Stunden nach einer kleinen Gabe getödtet wurde, noch Pancreas, Hirn und Hoden schwach, Lebergewebe stark blau.

Offenbar begründet sich die heftige Wirkung, die, wie bemerkt, das Alizarinblau bei Tauben ausübt, in den beiden eben erwähnten Momenten, und darf man nicht zweifeln, dass die Einrichtung, die wir beim Kaninchen kennen gelernt, eine wesentlich salutäre sei*). Offenbar wird das synthetische Product vom Organismus besser vertragen, als das unveränderte Alizarinblau, indem es zunächst leichter ausgeschieden werden und seine Vertheilung innerhalb der Parenchyme in einer zweckmässigeren, weniger Schaden bringenden Weise erfolgen kann, als die des Alizarinblaus, welches gerade die lebenswichtigsten Organe, z. B. graue Substanz des centralen Nervensystems, in reichlichster Weise

*) Bei Katzen findet zwar ebenfalls Bildung des synthetischen Farbstoffes statt, jedoch lange nicht in dem Umfange, wie beim Kaninchen, und dürfte sich wohl hierdurch zu einem Theil die höhere Toxicität des Alizarinblaus erklären.

durchsetzt. Für die Richtigkeit dieser Anschauung darf man vielleicht noch die bekannte Thatsache anführen, dass im allgemeinen der Organismus viele giftige Substanzen (z. B. Phenole) durch Synthese in unschädliche Producte umwandelt.

D. Ueber die Vertheilungsgesetze des Alizarinblau.

Nachdem ich in den vorhergehenden Abschnitten die Alizarinblauwirkung in ihren verschiedenen Erscheinungen besprochen habe, scheint es mir noch geboten, ein Moment, das von besonderer Wichtigkeit, einer gesonderten analytischen Betrachtung zu unterziehen; ich meine den durchaus eigenthümlichen Vertheilungsmodus des Alizarinblaus. Die Beantwortung dieser Frage kann naturgemäss nur vom Blute ausgehen, da dieses den Farbstoff den Organen übermittelt und durch die Form, in der es ihn enthält, die Vertheilungsart beherrscht. Ich hatte zwar früher schon den Beweis erbracht, dass das Alizarinblau als solches, nicht als -weiss kreise; hatte jedoch die Hauptfrage, ob das Blau im Serum gelöst oder körnig enthalten, vor der Hand unentschieden gelassen. Ich möchte nun diese Lücke ausfüllen und dürfte hierfür ein Eingehen auf die Löslichkeitsverhältnisse des Alizarinblausulfits resp. des freien Alizarinblaus unerlässlich sein.

Versetzt man eine dünne Lösung von Soda mit etwas Alizarinsulfitlösung, so verschwindet sofort der braune Farbenton, um einem schmutzigen Grün zu weichen. Lässt man die vergrünte Lösung stehen, so tritt mehr oder weniger schnell, fast momentan beim Kochen ein Farbenumschlag in die reine Nüance des Alizarinblaus ein. Aus-

ziehungsversuche, die mit Phenol angestellt waren, ergaben, dass dasselbe aus der grünen Lösung fast nichts, aus der verbläuten reichliche Mengen von Alizarinblau extrahirt, und können wir daher nicht zweifeln, dass die Zersetzung der Sulfitverbindung durch dünne Sodalösung keine momentane sei. Es begründet sich diese Erscheinung wohl darin, dass sich unter den gewählten Versuchsbedingungen aus dem Alizarinblaubisulfit zunächst die neutrale Alizarinsulfitlösung bildet, die an und für sich nicht beständig, sondern je nach den Umständen bald rascher, bald langsamer in ihre Componenten, Alizarinblau und Natriumsulfit, zerfällt. Im Blute selbst erfolgt unter dem Einfluss der stärkeren Alkalescenz und der Wärme die Blaubildung sehr rasch, wie dies auch der schnelle Eintritt der Körperverbläuung bei directer Einspritzung ins Blutgefässsystem beweist.

Noch mehr interessiren uns aber die Löslichkeitsverhältnisse des einmal gebildeten Alizarinblaus und habe ich zur vorläufigen Orientirung einige Versuche mit verschieden percentirten Sodalösungen angestellt. Eine Lösung, die im Liter 2,6 Na_2CO_3 enthält, d. h. ungefähr dem Alkalescenzgehalt des Blutes entspricht, ist nicht im Stande, auch nur die geringste Spur Alizarinblau zu lösen. Etwas anders gestalten sich die Resultate, wenn man mit schwächeren Lösungen, etwa solchen, die im Liter 0,37 Na_2CO_3 (1,0 Krystallsoda) enthalten, arbeitet, indem dann, wenn der Zusatz der Alizarinsulfitlösung ein gewisses Quantum (2 bis 3 Ccm. der gesättigten Lösung) pro Liter nicht überschreitet, ein Ausfall von Blau nicht mehr stattfindet, sondern eine anscheinend homogene, klare Lösung entsteht. Es würde mithin scheinen, als ob das Quantum Alizarinblau, das in den 2 bis 3 Ccm. der gesättigten Alizarinsulfitlösung ent-

halten ist, gerade in einem Liter der Sodalösung löslich wäre. Dem ist jedoch nicht so, da bei ganz geringfügigen Aenderungen des Versuches dieselbe Menge Alizarin in dem gleichen Quantum der betreffenden Sodalösung vollkommen unlöslich ist. Um solches zu erzielen, genügt es, zunächst das Alizarin mit einer geringen Menge einer concentrirten Sodalösung zu behandeln und dann nach längerer Zeit ein entsprechendes Quantum von Wasser hinzuzufügen. Versetzt man z. B. 200 Ccm. 2proc. Krystallsodalösung mit 2 Ccm. der concentrirten Sulfitlösung und fügt man, nachdem vollkommene Abscheidung eingetreten ist, nun noch so viel Soda und Wasser hinzu, dass schliesslich 1 Liter einer 1proc. Lösung resultirt, so überzeugt man sich leicht, dass das einmal abgeschiedene Alizarinblau, ohne sich auch nur spurweise zu lösen, als solches in der vollkommen klaren Lösung bestehen bleibt.

Selbstverständlich liessen es diese Erfahrungen zweifelhaft erscheinen, ob denn die klare Lösung, die man unter den gewählten Versuchsbedingungen erzielen kann, eine echte und wahre Lösung darstellt, und lag es nahe, diese Frage durch Diffusionsversuche zu entscheiden. Nachdem ich mich davon überzeugt hatte, dass das Alizarinblau dann, wenn es wirklich gelöst ist, z. B. durch Phosphorsäure, diffusionsfähig ist, unterwarf ich meine Lösungen der Diffusion. Wie ich auch die Versuchsbedingungen änderte, ob ich die blaue Lösung gegen reines Wasser, ob gegen Sodalösungen diffundiren liess, nie erhielt ich ein positives Ergebniss, und glaube ich hieraus folgern zu dürfen, dass das Alizarinblau in der blauen Flüssigkeit nicht re vera gelöst, sondern in dem Zustand jener feinsten molekulären Vertheilung enthalten sei, die man mit dem treffen-

den Namen der Pseudosolution charakterisirt hat. Diese eigenthümlichen Zustände, die eine Mittelstellung zwischen Lösung und Suspension darstellen, sind, wie bekannt, schon vielfach an anorganischen und organischen Körpern beobachtet und eingehend untersucht worden und zeigen, um nur einige Beispiele anzuführen, das colloidale Eisenoxyd, die Kieselsäure, die Sulfide des Arsens, das lösliche Berliner Blau, die gelöste Cellulose, das salzfreie Albumen, kurz ein grosser Theil der colloidalen Substanzen Graham's diese Verhältnisse in exquisiter Weise. Charakteristisch für den Zustand der Pseudosolution ist neben der Unfähigkeit zu Diffusionen eine ausgesprochene Labilität, die darin zu Tage tritt, dass der anscheinend gelöste Körper schon durch ganz geringfügige Einflüsse in den unlöslichen Zustand übergeht. Solches finden wir auch bei unseren blauen Lösungen, und genügt hier sogar schon Berührung mit dem einmal ausgeschiedenen unlöslichen Product, um den Zustand der Lösung aufzuheben. Zum Nachweis dieser Eigenschaft verfährt man am besten in folgender Weise. Man stellt sich nach den oben gegebenen Principien 2 Lösungen dar, die bei gleichem Farbegehalt — 2 Ccm. p. M. — und gleichem Sodagehalt — 1 ‰ — das Blau in beiden verschiedenen Zuständen, in dem der Pseudosolution und dem der Ausfällung enthalten. Mischt man nun beide Lösungen, so wird man gewöhnlich am nächsten Tage eine grössere Menge gelatinösen Blaus in einer farblosen, höchstens schwach gelblichen Flüssigkeit vorfinden.

Aus dem vorher Gesagten ist ersichtlich, dass die Abscheidung körnigen Blaus durch kohlensaure Alkalien kein ganz einfacher Vorgang ist, sondern dass hierbei folgende 3 Phasen durchlaufen werden:

1) Bildung der intermediären grünen Sulfitverbindung,
2) Zerfall derselben in Natriumsulfit und colloidales Alizarinblau, resp. Alizarinblaunatrium,
3) Aufhebung der Pseudosolution und Bildung des Niederschlages.

Dieselben Stadien werden natürlich auch durchlaufen, wenn wir den Thieren subcutan oder intravenös Alizarinsulfit zuführen, und dürfte es wohl nicht überflüssig sein, den Ablauf der Erscheinungen noch in's Détail zu verfolgen. Es ist schon erwähnt, dass die erste Stufe, die der intermediären grünen Sulfitverbindung, im Blute ausserordentlich schnell durchlaufen wird, so dass man ohne grosse Irrung annehmen kann, dass eingeführtes Alizarinsulfit fast momentan in Blau übergeht. Wie verhält sich nun Blutserum gegen Alizarinblau? Behandelt man Flocken frisch gefällten Alizarinblaus mit Blutserum, so überzeugt man sich, dass dasselbe auch nicht eine Spur davon zu lösen vermag. Ich war daher nicht wenig erstaunt, als ich constatirte, dass das Blutserum selbst nach Zugabe relativ grosser Mengen von Alizarinsulfit durchaus klar blieb und keinerlei Niederschlag zeigte. Selbst als ich 50 Ccm. der concentrirten Alizarinsulfitlösung einem Liter Blutserum zusetzte, erhielt ich eine dunkelblaue, aber anscheinend klare Flüssigkeit, während schwache Sodalösung schon durch den 5., ja 10. Theil dieses Quantums zu einem steifen Alizaringallert erstarrte. Da fernerhin die so erhaltene dunkle Lösung im Dialysator weder an destillirtes Wasser, noch an schwache Salzlösung eine Spur von Farbstoff abgab, könnte es auf den ersten Blick erscheinen, als ob wir hier ein vollkommenes Analogon des vorher geschilderten Zustandes der

Pseudosolution vor uns hätten. Allerdings sprach hiergegen mancherlei; zunächst frappirten die ausserordentlichen Quantitäten von Alizarinblau, die sich im Zustande der Pseudosolution befinden sollten und dann der Mangel jeder Grenze, von der ab Abscheidung körnigen Blaus eintrat. Wenn man bedenkt, dass eine ganz schwache Sodalösung nur 0,3 Alizarinsulfit, eine physiologische Sodalösung nicht einmal eine Spur davon in Lösung halten kann, so wird es Wunder nehmen, dass eine Flüssigkeit, die, wie das Blutserum, so reich an Salzen und sonstigen Bestandtheilen ist, 10 Grm. und mehr Alizarinsulfit lösen sollte. Weiterhin gelang es mir nicht, aus der blauen Serumlösung durch Schütteln mit gefälltem Alizarinblau irgend eine nennenswerthe Herabminderung der Bläuung, geschweige denn eine Entfärbung zu erzielen, und so musste ich mich denn nothgedrungen nach anderen Erklärungsmomenten umsehen.

Es ist nun eine bekannte Thatsache, dass bestimmte Körper, die, wie Gummi arabicum, Dextrin, Leim etc., schon in relativ geringen Quantitäten Lösungen den Charakter der Dickflüssigkeit, Zähigkeit, Klebrigkeit oder Viscosität verleihen, kurz Verdickungsmittel sind, der Bildung vieler Niederschläge einen ausserordentlichen Widerstand entgegensetzen. — Erfolgt bei irgend einer Umsetzung, z. B. der Mischung von schwefelsaurem Natron mit essigsaurem Kalk, ein Niederschlag, so können wir uns dessen Genese nur so erklären, dass zunächst in der Flüssigkeit die Moleküle des unlöslichen Körpers in freiem Zustande existiren und sich bald zu grösseren Complexen aggregiren, die ihrerseits sich wieder vereinigen, bis endlich der sinnfällige Niederschlag entsteht, dessen einzelnes Korn resp. Krystall eine unbegrenzte Zahl von Molekülen umfassen

kann. Es stellt mithin der definitive Niederschlag das Resultat einer ungezählten Reihe von Zustandsänderungen dar, und ist es ohne weiteres ersichtlich, dass dieselbe zu um so grösseren Einzelcomplexen führen muss, je geringeren Widerstand die Zwischenflüssigkeit der Vereinigung der Einzelaggregate entgegensetzt. Wenn wir mithin constatiren, dass Zusatz von Gummi arabicum das Ausfallen bestimmter Verbindungen — Metallsulfide etc. — hindert, so dürfen wir daraus nicht schliessen, dass das betreffende Metall durch Gummi löslich gemacht, sondern werden annehmen müssen, dass die Gummilösung die Bildung grösserer, grob sinnfälliger Aggregatcomplexe verhindere. Gerade bei den Niederschlägen von allerfeinstem Caliber, wie sie bei der Reduction edler Metallsalze gelegentlich beobachtet werden können, treten die beiden Charakteristica, die Trübung und die Neigung zur Abscheidung — Niedersinken, Auftrieb — immer mehr in den Hintergrund, und gewinnen so diese feinsten Suspensionen immer mehr den Anschein einer Lösung.

Die gleiche Rolle, wie Gummi, Leim und verwandte Körper, dürfte nun im Blutserum das Eiweiss spielen, welches ja auch ein Verdickungsmittel, *κατ' ἐξοχήν*, darstellt, und dürfen wir wohl annehmen, dass die blauen, anscheinend homogenen Lösungen, die sich aus Alizarinsulfit mit Blutserum bilden und die man auch im Serum alizarinblauvergifteter Thiere wiederfindet, nicht re vera eine Lösung, sondern eben jene vorher charakterisirte, höchst feine Suspension darstellen. Es spricht hierfür nicht zum allermindesten der Umstand, dass in einem Theil der gebläuten Organe direct Körnchen von Alizarinblau nachgewiesen werden konnten, und meine ich daher, dass nicht die neutrale

intermediäre Sulfitverbindung, nicht das colloidale Alizarinblau, sondern Körnchen allerfeinsten Calibers von den Parenchymen aufgenommen werden, und mithin die Färbung der Organe als eine Art Durchstäubung anzusehen ist.

Worin es sich begründet, dass nicht das im Zustand der Pseudosolution befindliche, sondern erst das feinstkörnig abgeschiedene Alizarinblau von den Parenchymen aufgenommen wird, muss ich, um einem naheliegenden Einwande zuvorzukommen, noch näher begründen. Im Begriff der Pseudosolution ist die Diffusionsunfähigkeit enthalten, und liefert uns das lösliche Berliner Blau, welches sich stets innerhalb der Gefässe hält und nie in die Parenchyme eindringt, hierfür einen trefflichen Beleg. Wenn nun das „gelöste“ Alizarinblau nicht durch Diffusion in die Zelle dringen kann, so müsste es, falls es wirklich in die Zelle gelangen könnte, von der letzteren mechanisch aufgenommen werden. Man sieht nun leicht ein, dass eine Vorbedingung einer derartigen mechanischen Aufnahme eine gewisse Grösse des Kornes darstellt; soll ein Körnchen die Zellwand durchdringen oder von den Zellfortsätzen ergriffen werden, so muss es eben etwas Fassbares, kurz etwas direct Körperliches darstellen. Partikelchen von solch atomistischer Feinheit, wie sie in der Pseudosolution vorausgesetzt werden müssen, sind als solche grob mechanischen Einflüssen weder zugänglich, noch können sie solche ausüben. Von der Richtigkeit dieser Anschauung überzeugt man sich häufig genug und in recht unangenehmer Weise bei mikroskopischen Untersuchungen; färbt man z. B. mit einer Lösung, die feinste Körnchenabscheidungen enthält, so wird man das

Präparat, gerade als ob es eine directe Anziehung ausübte, aufs dichteste von Körnchen bedeckt und durchsetzt finden. Dererlei kommt bei Lösungen, die den Farbstoff im Zustand der Pseudosolution enthalten, nicht vor, und pflegt überhaupt eine Eigenfärbung des Präparates selbst bei tagelangem Aufenthalte auszubleiben.

Schliesst man sich diesen Anschauungen an, so wird man die Bläuung der Organe auf einen physikalischen Act zurückführen und sich die Dinge nach mechanischen Principien zurechtlegen müssen. In der That können nach dem Grundsatze: corpora non agunt nisi liquida, Zellen durch chemische Attraction eigentlich nur gelöste resp. in ihnen lösbare Körper anziehen, die so zu sagen von ihnen geschmeckt werden können. Das Alizarinblau verharrt zunächst, wie wir gesehen, in der Mehrzahl der Organzellen als unlösliches Korn und kann es daher auf seine Umgebung einen chemischen, nutritiven Reiz ebenso wenig ausüben als etwa ein Glasstäubchen, ein Kohlepartikelchen. Wir glauben somit von einer specifisch erregten Zellthätigkeit absehen zu dürfen und vielmehr annehmen zu müssen, dass der Zellleib hier eine passive Rolle spielt, und es im wesentlichen sich um ein grob mechanisches Eindringen oder Einpressen feinster Partikelchen handle.

Es setzen nun die dem Ernährungsstrom zugewandten Grenzflächen der Zellen an den verschiedenen Zellen ihrer Bestimmung einen bald grösseren, bald geringeren Widerstand entgegen, der in den weitgehenden Färbungsunterschieden differenter Organe zum Ausdruck gelangt. Will man sich hiervon eine grob hinfällige Vorstellung machen, so kann man sich die Grenzflächen als von Poren durchsetzt oder als Siebe von verschiedener Maschenweite den-

ken. Von der Porengrösse resp. der Maschenweite und ihrem Verhältniss zur Grösse des Alizarinblaukornes würde es dann abhängen, ob ein Organ viel Farbstoff aufnimmt oder, wie die Parotis, fast frei davon bleibt.

Ich habe mich bemüht, diese Theorien experimentell zu erhärten und bin hierbei von folgenden Ueberlegungen ausgegangen. Wären in der That die obigen Annahmen richtig, so müssten die Poren der aufnehmenden Grenzflächen fast in der Gesammtheit der Organe grösser sein, als die kreisenden Alizarinblaukörnchen. Offenbar müsste nun eine Vergrösserung der letzteren die Zahl der sich bläuenden Organe beschränken, indem dann nur noch die Poren bestimmter Gebiete von ihnen durchdrungen werden könnten. Um nun die gewollte Vergrösserung der ausfallenden Moleküle zu erzielen, habe ich die Thatsache benützt, dass sich Alizarinblau mit einer Reihe von Stoffen (Erden und Metalloxyden) zu unlöslichen Lackverbindungen paart, indem es zu erwarten stand, dass die dann ausfallenden Körnchen, weil aus zwei Bestandtheilen zusammengesetzt, grösser sein würden, als die des reinen Alizarinblaues. Ich habe für diese Versuche einige, dem normalen Alizarinsulfit analoge Verbindungen verwenden können, die durch Zusammentritt von Alizarinblau mit den Sulfiten gewisser Erden und Metalle entstehen. Es werden derartige Verbindungen, z. B. das Alizarinmagnesiumsulfit, durch kohlensaure Alkalien so zerlegt, dass sich direct die unlösliche Lackverbindung des Alizarinblaues, hier die Magnesiumverbindung, andererseits Natriumsulfit abscheidet. Durch die ausserordentliche Zuvorkommenheit der Badischen Anilin- und Sodafabrik, der ich hiermit meinen besten Dank abstatte, war ich in die Lage gesetzt, die Hauptrepräsentan-

ten der lackbildenden Alizarinsulfite in den Kreis meiner Untersuchungen ziehen zu können.

a) Magnesium.

Ich verwandte hierzu das relativ leicht lösliche Alizarinblaumagnesiumsulfit und erhielt mit ihm, wie aus folgendem Protocolle hervorgeht, wesentlich die gleichen Resultate, wie mit dem von mir stets verwandten Alizarinblau-S.

Kaninchen von 1400 Grm. Infusion von 40 Ccm. der gesättigten Lösung. Nach 5 Minuten typische Krämpfe; getödtet. Gehirn und Submaxillaris stark blau, primäre Bläuung mässigen Grades von Herz, quergestreifter und glatter Musculatur, Hoden etc. Nierenrinde enthält nicht bedeutende Mengen Alizarinweiss, Mark zeigt eine bedeutende, dem Verlauf der geraden Harnkanälchen entsprechende Bläuung; die Leber zeigt schon primär einen Hauch von Blau, der durch Oxydation verstärkt wird; Lunge und Harder'sche Drüse enthalten nur reducirten Farbstoff.

b) Mangan.

Die Versuche mit Infusion von Alizarinmangansulfitlösung wurden dadurch sehr erschwert, dass das Präparat sich in Wasser, resp. physiologischer Kochsalzlösung nur in geringem Grade löste, und dass somit relativ grosse Flüssigkeitsmengen eingeführt werden mussten. Trotz ihrer Dünnheit zeigte die Lösung dennoch reizende Eigenschaften, die in Oedem der Drüsen, insbesondere des Pancreas, der Mesenterialdrüsen etc. zu Tage traten. Bei zwei derartigen Versuchen, die ich anstellte, ergaben sich erhebliche Abweichungen vom Normaltypus, indem ich zunächst in dem einen Fall eine Färbung des Gehirns vollständig vermisste, in dem anderen Fall nur eine leichte Verbläuung constatirte. In beiden Fällen wurde eine auffällig geringe Verbläuung der Submaxillaris constatirt.

Noch interessanter waren die Resultate, die ich bei einem Kaninchen erhielt, dem grössere Mengen einer Ausschwemmung des Doppelsalzes subcutan injicirt wurden, und das 1½ Stunden später getödtet wurde. Hier fanden wir das Gehirn ohne jede Färbung, während die Submaxillaris nur einen Hauch von Blau erkennen liess. Die Leber war hingegen intensiv gebläut, die Galle zu meiner Verwunderung vollkommen frei von Alizarinblau resp. dessen Umwandlungsproducten; im Nierenmark beträchtliche Mengen von Blau, in der Rinde mässige von Weiss. Die übrigen Organe enthielten so wenig Blau, dass eine genaue Bestimmung vollkommen unmöglich war.

c) Aluminium.

Das mir zur Verfügung stehende Alizarinaluminiumsulfit war so ausserordentlich schwer löslich, dass ich von seiner Verwendung absehen musste, und ich hierfür ein Gemisch von Alizarinnatriumsulfit und Alaun anwandte, das ebenfalls beim Alkalisiren den Thonerdelack fallen lässt. Gewöhnlich habe ich auf 100 Cem. einer physiologischen Kochsalzlösung 5 Cem. gesättigter Alizarinsulfit- und 7½, 5 oder 2½ Cem. concentrirter Alaunlösung zugefügt*). Die Resultate waren hierbei im wesentlichen die gleichen, wenn auch bei den stärkeren Alaungemischen die reizende Quote, die in Blutungen, Drüsenödemen, Infarkten etc. sich aussprach, deutlicher zu Tage trat. Ich gebe daher einen Befund, den ich mit dem 2½ procent. Gemisch erhalten habe.

*) Identische Resultate habe ich auch durch subcutane Einführung grösserer Quantitäten von Mischungen der concentrirten Alaun- und Alizarinsulfitlösung erhalten.

Kaninchen von 1800 Grm. erhält 125 Ccm. in die Cruralvene; eine Viertelstunde nachher getödtet.

Gehirn absolut farblos: Submaxillaris ganz schwach blau, ebenso Lacrymalis. Die Färbung beruht in beiden Fällen noch zu einem Theil auf der Verbläuung des interacinösen Bindegewebes. Acini der Harder'schen Drüse farblos, Bindegewebe schwach blau; Herz, Körpermusculatur, glatte Musculatur, Magenschleimhaut, Mark der Nebenniere, Lymphdrüsen gebläut, am stärksten noch das Herz.

Leber primär ziemlich stark verbläut: Sitz der Bläuung das interstitielle Gewebe und die Acinusperipherie. Galle schwach röthlich, durch Ammoniak violett werdend. In der Niere starke, streifige Blaufärbung des Papillartheiles; schwächere der intermediären Zone bei geringem Weissgehalt der Rinde. Urin von schmutzig gelber Farbe, ungeändert durch Ammoniak, schwach vergrünt durch Natronlauge (Reductionsfarbstoff). — Lunge leicht embolisch; sonst geringer Weissgehalt.

Resumé: Aufhebung der Hirnbläuung, geringfügige Aufnahme von Seiten der Speichel- und Thränendrüsen; Aufhebung in der Leber.

Betrachten wir die geschilderten Versuche, so sehen wir, dass die drei Lackverbindungen sich untereinander ganz verschiedenartig verhalten; während die Magnesiumverbindung nur die gewohnten Resultate ergiebt, sehen wir beim Mangan, noch mehr aber beim Alaun eine Abänderung des Normaltypus, die etwas characteristisches hat. Wir sahen bei den letzteren Versuchen, dass das Gehirn, welches sich sonst so intensiv bläute, überhaupt keinen Farbstoff mehr aufgenommen hatte; ähnlich verhielt sich die Submaxillaris, indem hier nur eine geringfügige Bläuung, die zum Theil noch auf das interstitielle Gewebe zu beziehen war, auftrat. Gleiches fand sich bei der Parotis, der Lacrymalis, der Harder'schen Drüse,

wenn auch die Differenzen an diesen sich sonst ebenfalls nicht so stark bläuenden Organen nicht so sinnfällig waren. Auffällig contrastirte hiermit das Verhalten der Leber, die eine stark primäre, auch beim Liegen des Organs persistirende (paraplastische) Bläuung aufwies.

Aus diesen Thatsachen möchte ich entsprechend früheren Auseinandersetzungen schliessen, dass von den drei geprüften Verbindungen dem Magnesiumlack das kleinste, dem des Alauns die grösste Körnchengrösse zukäme. Weiterhin ergiebt sich unter diesen Voraussetzungen, dass die die Aufnahme beherrschenden Flächen am Gehirn, sodann an den erwähnten acinösen Drüsen die feinstporöse Beschaffenheit besitzen, während im Gegentheil Leber- und Nierenzellen grobkörniges Material durchlassen.

Allerdings kann ich mir nicht verhehlen, dass man die auffällige, höchst frappante Abänderung, die z. B. die Beigabe einer kleinen Menge von Alaun bedingt, noch in anderer Weise erklären könnte, als ich es eben gethan habe. Man könnte annehmen, dass solches nicht die Verschiedenheit des Kornes bedinge, sondern dass vielmehr unter dem Einfluss des Mangans, des Alauns, die ja keineswegs indifferente Verbindungen darstellen, das natürliche Elektionsvermögen der Zellen modificirt worden sei. Um diesem Einwande zu begegnen und zur weiteren Bestätigung meiner Anschauung möchte ich noch einige Versuche mit einer gröber ausfallenden Substanz, bei der reizende Metallwirkung nicht in Betracht kommt, hier kurz skizziren.

Coerulëinversuche.

Das Coerulëin, welches durch Erhitzen von Gallëin mit concentrirter Schwefelsäure entsteht, ist ein ausserordentlich

schwer löslicher Farbkörper, der mit dem Alizarinblau weitgehende Aehnlichkeit besitzt. Ebenso, wie dieses, bildet er eine Küpe, indem er unter dem Einfluss starker Reductionsmittel in Coerulin übergeht, welches durch Luftsauerstoff wieder regenerirt wird. Auch das Verhalten gegen Natriumbisulfit ist das gleiche, wie das des Alizarinblaus, indem es eine dem Alizarin analoge Verbindung bildet, die in Wasser mit gelber Farbe löslich ist und ebenfalls beim Kochen, resp. durch Alkalien und Säuren in unlösliches Coerulëin übergeführt wird.

Ich habe dieses Präparat, welches von der Badischen Anilin- und Sodafabrik als Coerulëin-S. in Handel gebracht wird, wegen seiner nahen Beziehungen zum Alizarinblausulfit, zu einigen Controlversuchen verwandt. Der Hauptunterschied zwischen beiden Präparaten besteht darin, dass das Alizarinblau zunächst keine grosse Neigung zu grobkörniger Ausscheidung zeigt, während eine solche beim Coerulëinsulfit in höchstem Grade ausgesprochen ist. Dieser missliche Umstand zeigt sich schon dann, wenn man versucht, diesen Stoff auf irgend eine Weise dem Organismus zuzuführen. Trotzdem die Lösung des Coeruëlinsulfits im Verhältniss zum Alizarinblau nur wenig concentrirt genannt werden kann, ruft dennoch ihre Einführung durch die sofortige Ausscheidung gröberer Coerulëinflocken so ausgedehnte Embolien hervor, dass man von ihrer Verwendung ganz Abstand nehmen muss und nur ganz schwache Lösungen gebrauchen kann. Auch bei subcutaner Einführung zeigt sich die gleiche Erscheinung, indem durch das schnelle Ausfallen eines starken Niederschlages die Resorption in hohem Grade beeinträchtigt ist. Es ist mir daher nie gelungen, auch nicht bei Anwendung ganz colossaler Quan-

titäten, vom subcutanen Bindegewebe aus eine acute, etwa binnen einer $^1/_4$ bis $^1/_2$ Stunde ablaufende Vergiftung, die sich beim Alizarinblau so leicht erzielen lässt, hervorzurufen. Der früheste Todestermin, den ich unter diesen Umständen erreichte, bewegte sich zwischen $1^1/_2$ bis 2 Stunden*).

Entsprechend den geschilderten Eigenschaften des Coerulëinsulfits glaubte ich, dass dasselbe ähnlich wie ein etwa durch Lackbildung vergröbertes Alizarinblau wirken würde, und habe ich diese Erwartung in folgenden Versuchen bestätigt gefunden.

1) Arterielle Injection einer stärkeren Coerulëinsulfitlösung.

Einem Kaninchen wurde in das centrale Ende der Art. cruralis ein nicht genau notirtes Quantum eines Gemisches injicirt, das aus 30 Cem. gesättigter Coerulëinsulfitlösung und 50 Cem. einer 5proc. Traubenzuckerlösung bestand.

Sofortige Lähmung des Tractus posterior.

$^1/_3$ Stunde post injectionem getödtet.

Ausgedehnte grüne Embolisirung der Unterextremitäten, der Lumbarmusculatur, des Uterus, des Zwerchfells, der Lungen, ab und zu mit miliaren Blutungen.

*) Das Coerulëin scheint an und für sich dem Organismus noch weniger schädlich zu sein, als das Alizarinblau. Sehr interessant war es mir, dass Thiere, denen eine grössere Quantität Coerulëin subcutan beigebracht worden war, nach drei bis vier Tagen unter Krämpfen zu sterben pflegten, die unwillkürlich an das Bild der Urämie erinnerten. Bei der Autopsie fand sich eine ausgedehnte Grünfärbung der Injectionsstellen mit leichter Verdickung, mehr weniger ausgedehnten Farbstoffablagerungen im System der geraden Harnkanälchen, sowie gelegentlich eine Grünfärbung der peripheren Zonen der Leberacini. Ich glaube daher die Krämpfe, resp. den Tod durch zwei Faktoren, nämlich durch die Ausschaltung grosser Partien des subcutanen Gewebes und zweitens durch eine Einschränkung, nicht Aufhebung der Nierenfunction erklären zu müssen. Eine eigentliche Nephritis war, da der Urin stets frei von Eiweiss, nicht zu constatiren, und glaube ich, dass diese Erscheinungen, bei denen Urämie ohne Nephritis, ohne Anurie auftrat, ein eingehenderes Studium wohl verdienen würden.

Gehirn vollständig farblos.

Submaxillaris, Parotis ganz schwach grün; Harder'sche Drüse farblos.

Magenschleimhaut grün.

Starke primäre Färbung der Leber, die beim Liegen nicht abnimmt. Die Acini hierbei hellgrün, das interstitielle Gewebe dunkelgrün. Galle normal gefärbt.

Niere zeigt eine streifige Grünfärbung der Rinde und des Papillartheils, während die intermediäre Zone fast frei von Farbstoff ist.

Herz primär farblos, nach der Oxydation fraglich; ebenso in der Körpermusculatur nur Spuren von Coerulin.

Blut dünn, langsam gerinnend; das abgeschiedene Serum deutlich grün.

2) Intravenöse Injection einer dünnen Lösung.

Kaninchen von 1000 Grm. erhält 80 Ccm. einer Lösung, die aus 1 Theil gesättigter Coerulëinsulfit- und 6 Theilen physiologischer Kochsalzlösung besteht.

Unmittelbar nach der Injection Krämpfe, wie beim Alizarinblausulfit. Getödtet:

Hirn fast farblos.

Submaxillaris, Parotis und Lacrymalis minimal grün, Harder'sche Drüse fast frei.

Magenschleimhaut ziemlich intensiv vergrünt; langsam, aber deutlich postmortal reducirend.

Herz enthält wenig Grün; desgleichen Körpermusculatur, etwas mehr die glatten Muskeln.

Leber intensiv dunkelgrün; Acini dabei hellgrün; äusserste Peripherie und Bindegewebe dunkelgrün; keine Reduction beim Liegen.

Mark der Niere ziemlich intensiv gefärbt, in streifiger, dem Laufe der geraden Harnkanälchen entsprechender Anordnung. In der Rinde sind die den gewundenen Kanälchen entsprechenden Partien farblos, dagegen zeigen die Glomeruli, sowie die Markstrahlen ausgesprochene Grünfärbung.

Lunge stark embolisch.

3) Kaninchen von 1500 Grm. Infusion einer Lösung, die aus 1 Theil Coerulëinsulfitlösung und 2 Theilen Blutserum bestand. Um 11 Uhr 25 Min. waren 45 Ccm. injicirt, 5 Minuten später Exitus.

Gehirn vollkommen frei von Farbstoff. Submaxillaris und Parotis enthielten nur einen Hauch.

Leber gleichmässig stark grün; Galle von normaler Farbe.

Nierenrinde mässig grün mit schwacher Glomerularfärbung; Papillartheil etwas intensiver.

Lunge mit zahlreichen grünen Embolien.

4) Subcutaner Versuch mit geringer Resorption.

Kaninchen von 1 Kgrm. 80 Ccm. concentr. Sulfitlösung subcutan injicirt. 1½ Stunden nachher bei bestem Wohlsein getödtet.

Fast nirgends primäre Vergrünung mit Ausnahme der Niere, die ein prachtvolles Bild bietet. Die intensivste Färbung findet sich in der äussersten Zone der Grenzschicht, die von gesättigt grüner Farbe ist und in das braune Rindenparenchym gleich intensiv gefärbte, radiär verlaufende Fortsätze, den Markstrahlen entsprechend, aussendet. Der Rest der Grenzschicht ist von hellgrüner Farbe: die Marksubstanz etwas dunkler, zumal die Grenze zwischen Mark und Grenzschicht durch eine intensivere Färbung markirt.

Galle intensiv grün; ebenso der Inhalt der oberen Darmschlingen. Urin hellgrün.

Knochenoberfläche stellenweise leicht vergrünt.

Sonst nirgends primäre Färbung.

5) Mittleres Kaninchen erhält 120 Ccm. Coerulëinlösung. Nach 4 Stunden getödtet.

Niere enthält viel Farbstoff, ungefähr in ähnlicher Anordnung, wie vorher.

Ebenso Leber primär ziemlich stark grün, und zwar liegt der Sitz der Grünfärbung insbesondere in den peripheren Acinusabschnitten.

Glatte Musculatur des Darms, sowie der Uterus ziemlich stark grün gefärbt, ebenso die Knochenoberflächen. Dagegen

sind fast alle anderen Organe, insbesondere Gehirn, acinöse Drüsen, Herz etc. von Grün frei.

Galle und Urin sind von grüner Farbe, erstere intensiver.

Die mitgetheilten Versuchsergebnisse, die ich noch leicht hätte erweitern können, beweisen zur Evidenz, dass in der That das Coerulëin im Vertheilungsmodus eine weitgehende Aehnlichkeit mit dem durch Lackbildung vergröberten Alizarinblau besitzt. Gemeinschaftlich für beide ist der Umstand, dass die grobmaschigsten Organe, Niere und Leber, den Hauptsitz der Farbenanhäufung zu bilden pflegen, während die feinstmaschigen, nämlich das Gehirn, Sublingualis und Submaxillaris entweder frei von Farbstoff bleiben oder nur geringe Mengen davon aufnehmen. Bei den Coerulëinversuchen liegen nun die Verhältnisse sehr klar, indem hier offenbar und ausschliesslich die Bildung gröberer Körnchen den so monotonen Typus bedingt, und glaube ich daher nicht fehl zu gehen, wenn ich gestützt auf diese Analogien auch die Abweichungen, die ich bei den Alizarinblaulacken erhalten habe, durch den gleichen Modus erkläre.

II. Ueber das Indophenolblau.

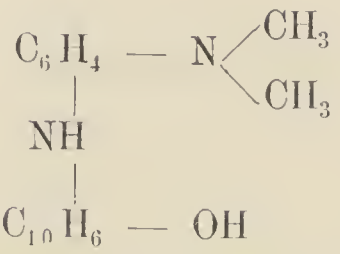
A. Ueber die Einführung von Indophenolweiss.

Um die Kenntnisse über die Reductionsvorgänge des Organismus zu erweitern, war es nothwendig, neben dem Alizarinblau, welches der Reduction einen erheblichen Widerstand entgegensetzt und welches daher nur die Orte der

höchsten Sauerstoffgier markiren kann, einen anderen Farbkörper anzuwenden, der leichter in ein Leukoproduct übergeht und somit schon in den Organen von geringerem Reductionsvermögen diese Umwandlung erfahren konnte. Bei den Vorversuchen fand ich in dem Indophenol den Körper, der diesen Anforderungen am besten entsprach, indem er im Gegensatz zum Alizarinblau in der überwiegenden Anzahl der Organe in das Leukoproduct übergeht. Wenn auch die Einführung des Pigments in den Organismus etwas complicirter ist als für den ersten Farbstoff, so wird doch dieser kleine Nachtheil durch andere Vorzüge aufgewogen, als deren grössten ich die Unveränderlichkeit des Indophenols bezeichnen möchte. Während beim Alizarinblau synthetische Vorgänge das Urtheil über viele Fragen ausserordentlich erschweren, findet beim Indophenol solches nicht statt und ergaben sich bestimmte Gesetze, die beim Alizarinblau erst mit Beihülfe complicirter Reactionen erkannt werden können, hier direct und daher um so überzeugender.

Das Indophenol, dessen Kenntniss wir de Witt verdanken, ist ebenfalls eine Errungenschaft der allernenesten Zeit, und dürfte daher eine kurze Beschreibung seiner Eigenschaften nicht überflüssig sein. Das Indophenol des Handels, welches aus Dimethylparaphenylendiamin und α-Naphthol entsteht, bildet ein dunkelbraunes, schwach metallisch glänzendes Pulver, das in Wasser vollkommen unlöslich, desgleichen in schwach alkalischen Lösungen; löslich mit blauer Farbe in Alkohol, Aether und Oel, mit rother Farbe in starken Säuren mit schnell eintretender Zersetzung. Unter dem Einfluss von Reductionsmitteln geht es in ein farbloses Product, das Indophenolweiss, über, wel-

chem nach den Untersuchungen von Witt folgende Constitution zukommt:



Das Indophenolweiss ist im Gegensatz zum Blau leichter löslich und wird sowohl von Alkalien als Säuren und reinem Wasser aufgenommen. Die alkalische Lösung stellt eine wahre Küpe dar, indem sich an der Luft sofort Blau regenerirt. Welche grosse Sauerstoffaffinität das Indophenolweiss in alkalischer Lösung besitzt, geht aus der Thatsache hervor, dass es unter diesen Umständen sogar Natriumnitrit zu Ammoniak zu reduciren vermag. — Im Gegensatz dazu wird das Weiss durch Säuren vollkommen sauerstoffunempfänglich gemacht und genügen schon geringe Mengen, ja Spuren freier Säure, um das Indophenolweiss durchaus haltbar zu machen. Indophenolblau und -weiss werden von Cassela & Co. in den Handel gebracht. Letzteres stellt eine graüweisse Paste dar, die durch Behandeln von Indophenol mit Zinnchlorür entstanden ist und die eine in 40 Theilen Wasser lösliche Zinnverbindung des Leukoindophenol darstellt..

Aus diesen Angaben ergiebt sich ohne weiteres, dass das Indophenolblau als solches für Verwerthung wenig geeignet ist. Gefässinjectionen verbieten sich bei der grobkörnigen Beschaffenheit der Blaupaste eo ipso und konnte auch wegen Unlöslichkeit von der subcutanen Einführung des gleichen Präparates nicht viel erwartet werden. Führt man grössere Mengen von Indophenol in den Darmtractus ein, so treten bald heftigste Diarrhoen ein, durch die reich-

liche und an der Luft verblauende, d. h. -weisshaltige Entleerungen bewirkt werden*).

Trotzdem mithin das Indophenol in dem Darmkanal in eine leicht lösliche und daher resorptionsfähige Modification übergeht, erfolgt dennoch die Resorption nur in einer beschränkten und recht wenig umfangreichen Weise, die für die Untersuchung des Gesammtorganismus durchaus unzureichend ist. Wenn auch bei Indophenolfütterung relativ grosse Strecken des Darmkanals sich nach geeigneter Behandlung als stark indophenolhaltig erweisen, so ist doch der Uebertritt in die allgemeine Circulation ein sehr beschränkter. Worin es sich begründet, dass die Epithelien des Darms gelöste Körper, wie das Alizarinweiss, Indophenolweiss überhaupt gar nicht aufnehmen oder, falls dies geschieht, nicht in dem entsprechenden Maasse weitergeben, kann ich nicht erklären und begnüge mich, auf analoge Verhältnisse gewisser Metalle hinzuweisen, welche, wie Eisen, Mangan, trotz einer löslichen und diffusionsfähigen Form doch nicht vom Darmtractus resorbirt werden.

Ich habe weiterhin in Hinblick auf die mit Alizarinsulfit gewonnenen Resultate die entsprechende Indophenolverbindung hergestellt, indem ich Indophenol unter Alkoholzusatz mit saurem schwefligsaurem Natron behandelte. Es entsteht hierbei eine rothbraune Flüssigkeit, die jedoch beim Verdünnen mit Wasser einen dicken harzähnlichen, nur in differenten Flüssigkeiten löslichen Niederschlag fallen liess und mithin für unsere Zwecke nicht geeignet war.

---

*) Im Gegensatz hierzu besitzt das Alizarinweiss, das ebenfalls sich im Darmkanal bildet, keinerlei reizende oder die Peristaltik auslösende Wirkung.

Dagegen lieferte mir Indophenolweiss die gewünschten Resultate, und habe ich gewöhnlich eine Lösung angewandt, welche ich durch Vermischen von 10 Ccm. der Paste, 140 Ccm. Wasser und 3 bis 4 Ccm. Essigsäure unter Erwärmen hergestellt hatte. Der Zusatz von Essigsäure bezweckte nicht nur eine Haltbarkeit der Lösung, sondern fusste auch in der Beobachtung, dass gerade schwach essigsaure Lösungen vom subcutanen Gewebe weit besser resorbirt werden als neutrale oder stark saure. Allerdings hat dieser Weg der subcutanen Einführung den Nachtheil, dass relativ grosse Flüssigkeitsmengen eingeführt werden müssen, und dürfte es im Allgemeinen empfehlenswerth sein, den Injectionen, die an und für sich schmerzhaft sind, eine leichte Aetherisirung voranzuschicken. Das grosse Quantum der zu verwendenden Flüssigkeit wird dadurch nothwendig, dass einerseits die verwandte Indophenolweiss-Lösung im Gegensatz zu der vom Alizarinblau eine sehr dünne ist, und dass anderseits ein recht beträchtlicher Theil Weiss an Ort und Stelle in Blau übergeht und nicht in Circulation gelangt. Es erfolgt überhaupt der Uebertritt von Blau in das Blut relativ langsam, und ist es mir nie gelungen, vom subcutanen Bindegewebe aus eine so schnelle Ueberschwemmung des Körpers wie beim Alizarinblau zu erzielen.

In vielen Fällen, in denen man eine durch grobes Korn bedingte (paraplastische) Leberverblänung und Lungenembolien nicht zu fürchten braucht, kann man sich auch der directen Infusion einer Weisslösung bedienen. Ich verwende hierzu eine gesättigte Lösung, die ich mir aus 10 Ccm. der Pasta, 2 Ccm. Essigsäure und 150 Ccm. physiologischer Kochsalzlösung herstelle und welche ich nach eingetretener Klärung 2, 3 bis 4mal mit Kochsalzlösung verdünne. Das zu injicirende

Quantum wechselt nach der Zusammensetzung und der Grösse des Thieres von 20—80 Ccm.

Wenn nun auch die Indophenolversuche sich technisch nicht so elegant wie die Alizarinversuche ausführen lassen, so wird man hierfür reichlich dadurch entschädigt, dass die Resultate an und für sich weit durchsichtiger sind, indem einerseits, wie schon erwähnt, der Farbstoff nicht veränderlich, und anderseits die Entscheidung der Frage, welche Modification vorliegt, ob Weiss oder Blau, ausserordentlich leicht ist.

Ich kann mich daher in Betreff der Methode kurz fassen und brauche nur anzuführen, dass ich zum Nachweise des Indophenolweiss eine concentrirte Lösung von neutralem chromsauren Kali benutze, indem ich darin theils frische, theils gekochte und mit glatten Schnittflächen versehene Organe einlege. Bei diesem der Technik entlehnten Modus wird das Chromat zu Chromoxyd reducirt, welches sich mit dem regenerirten Indophenolblau zu einer auch in Alkohol unlöslichen und so leicht conservirungsfähigen Lackverbindung vereinigt.

Ich gehe nun zur Beschreibung der Versuche selbst über und beginne mit den am Kaninchen zu beobachtenden Erscheinungen. Hat man einem derartigen Thiere eine grössere Gabe subcutan zugeführt, so treten nach keiner Richtung hin prägnante oder gar charakteristische Erscheinungen auf, indem zunächst eine irgendwie ausgesprochene Bläuung der Körperoberfläche fehlt; auch charakteristische Vergiftungserscheinungen, wie sie beim Alizarinblau so ausgesprochen sind, fehlen vollständig, und erfolgt der Tod mehr unter dem Bilde eines allgemeinen und immer weiter fortschreitenden Kräfteverfalls.

Gehen wir nun zu den Befunden über, so muss uns vor allen anderen Fragen zunächst natürlich die beschäftigen, in welchem Zustand der Farbstoff im Blute selbst enthalten sei, da ihre Beantwortung uns erst einen Schlüssel für die übrigen Organbefunde geben kann. — Schon aus der Ueberlegung, dass Indophenolweiss in alkalischer Lösung mit höchster Avidität Sauerstoff an sich reisst, geht hervor, dass im Blutserum, in dem ja stets freier Sauerstoff vorhanden, das Leukoproduct nicht haltbar sei, sondern sofort in Blau übergehen müsse. Den Beweis, dass in der That im Körper unter dem Einfluss des alkalischen Blutsaftes das eingeführte Weiss in Blau übergehe, liefert schon die Betrachtung der Injectionsstelle, die stets eine intensive Blaufärbung zeigt. Dem entsprechend findet man auch im Blutserum einen deutlichen, wenn auch meist nur schwachen Blaugehalt, der weiterhin auch durch die Blaufärbung necrotischer Theile, Lendenmarkgrau, zu Tage tritt*). Aus all' den Befunden geht mit Evidenz hervor, dass in der That im Blute Indophenolblau als solches kreise, und kann es, da es in schwach alkalischen Lösungen vollkommen unlöslich ist, zweifellos in demselben nicht gelöst, sondern nur in feinster Vertheilung enthalten sein.

Hat man einem Kaninchen eine grössere Quantität Weisslösung subcutan eingeführt, so wird man von dem Sectionsbefund immerhin überrascht sein, indem selbst unter den günstigsten Bedingungen eigentlich nur wenige Organe, insbesondere Herz und Gehirn Bläuung erkennen

*) In vielen Fällen werden die an und für sich geringen Mengen des Indophenols durch gelöstes Haemoglobin verdeckt; in solchen Fällen habe ich das Blutserum schwach angesäuert und mit Alkohol ausgefällt und dann im Filtrat beim Alkalisiren die reine Bläuung auftreten sehen.

liessen. Die Färbung des Gehirns pflegt eine relativ starke zu sein und entspricht in ihren Verhältnissen vollkommen dem Alizarinblau-Bilde, indem ebenfalls die graue Substanz den ausschliesslichen Sitz der Färbung darstellt. Ein durch die leichte Reductionsfähigkeit bedingter Unterschied besteht jedoch darin, dass die postmortale Entfärbung des Indophenolhirns weit schneller als beim Alizarinblau, schon innerhalb der ersten 30 bis 60 Secunden auftritt, und es somit geboten ist, die Besichtigung des Centralnervensystems möglichst zu beschleunigen. — Uebrigens kann die graue Substanz schon intra vitam bei electrischer Reizung reductionskräftig werden, indem bei Verwendung stärkerer Ströme die betreffende Stelle der Hirnrinde nach einer kurzen Latenzperiode eine umfängliche, die ganze Dicke des Hirngraus durchsetzende Farbenreduction erfährt, die sich bei der Betrachtung der Oberfläche als ein weisser, um die Electrodenansätze gelegter Kreis von dem blauen Untergrunde scharf abhebt. Ich behalte mir vor, auf diesen Theil der Versuche später vom Standpunkt der Hirnphysiologie zurückzukommen und erwähne nur, dass die Eigenschaften des Leukoindophenols es gestatten, die jeweiligen Bilder durch geeignete Behandlung (Säureinjectionen) zu fixiren.

Dass die Spinalganglien ebenfalls gebläut sind, wird nicht überraschen und dürfte es erwähnenswerth sein, dass in ihnen die postmortale Reduction etwas später auftritt, als beim Hirn- und Rückenmarkgrau, indem dieses Factum im besten Einklang steht mit dem von Brieger und mir erhobenen Befund, dass bei Aortensperre das Lendengrau eher abstirbt als die Spinalganglien.

Das Herz enthält im Leben stets Indophenolblau und

habe ich an mehreren Kaninchen, bei denen ich unter den nöthigen Cautelen das Herz freigelegt hatte, dasselbe andauernd seine Blaufärbung beibehalten sehen. Wurde die Respiration sistirt, so trat bald vollkommene Entfärbung des Herzens ein, die bei erneuerter Sauerstoffzufuhr wieder rasch in das ursprüngliche intensive Blau überging. Dementsprechend wird auch post mortem das Herz sehr bald farblos und pflegen hierbei ganz wie beim Alizarinblau Differenzen in den verschiedenen Partien hervorzutreten, indem im Allgemeinen die Ventrikel Indophenol rascher redueiren, als die Vorhöfe. Ein constantes Verhältniss zwischen der Reductionsgeschwindigkeit der Ventrikel selbst habe ich nicht constatiren können, und sah ich bald den linken, bald den rechten Ventrikel zuerst farblos werden. In dem einen Falle, den ich recht genau beobachten konnte, sah ich die Reduction zunächst an der Spitze des linken Ventrikels eintreten und sich von da allmälig bis zur Basis erstrecken; dann wurde der rechte Ventrikel und zuletzt die Vorhöfe farblos.

Die Farbstoffmengen, die das Herz enthält, pflegen an und für sich und im Vergleich mit den anderen Parenchymen meist recht beträchtlich zu sein. Allerdings findet man in einigen nicht gerade häufigen Fällen geringfügige Blaumengen, ohne dass es mir gelungen wäre, die hierfür massgebenden Momente genauer präcisiren zu können. Sehr auffällig war mir ein Befund, den ich an einer Gruppe mit Myocarditis behafteter Kaninchen erheben konnte, indem hier nach Indophenoleinführung die Herzmusculatur fast keinen Farbstoff angenommen hatte, und bei der Oxydation die Schwielen als Blau auf farblosem Grunde hervortraten. Was die postmortale Reduction be-

trifft, so pflegt dieselbe im Laufe des agonal arbeitenden Herzens zu erfolgen und im allgemeinen etwas, doch nicht viel schneller einzutreten als beim Alizarinblau, so dass das zwischen Eintritt der beiden Reductionen gelegene Intervall hier beträchtlich kleiner ist als beim Gehirn. Bei beiden Farbstoffen reduciren weiterhin Herzen junger Thiere etwas langsamer als die ausgewachsener.

Die Lunge reducirt Indophenol in energischer Weise und pflegt nach der Oxydation meist recht erhebliche Blaumengen zu enthalten, gewöhnlich weit mehr als bei Alizarinblauversuchen. Erwähnenswerth wäre noch die Thatsache, dass man nach der Oxydation gelegentlich Herde findet, die sich durch weisse Farbe von der blauen Umgebung abheben. Dieselben besitzen die typische Form von Infarcten, und können wir sie wohl darauf zurückführen, dass gewisse Aeste der Pulmonalarterie, durch Gerinnsel verschlossen, den entsprechenden Partien kein Blau mehr zuführen. Es scheint mir diese Thatsache darum bemerkenswerth, weil sie beweist, dass die Indophenolisirung des Lungenparenchyms durch Vermittelung der A. pulmonalis, nicht durch die der kleinen Bronchialarterien erfolgt, da letztere unmöglich keilförmige Infarcte produciren können. —

Weiterhin möchte ich nicht unerwähnt lassen, dass man gar nicht selten bei Indophenolversuchen eine fleckige, persistirende Bläuung des Lungenparenchyms constatiren kann, die wohl nichts mit den functionellen Zuständen des Lungengewebes zu thun hat, sondern nur eine störende Complication darstellt. Ich habe vorhin schon die infarctähnlichen Stellen der Lunge erwähnt, die auf die Anwesenheit embolischen Materials deuten, für dessen Entstehung die aus-

gedehnten und leicht Thrombosen vermittelnden Injectionen verantwortlich gemacht werden können, und möchte ich daher auch die Bläuung der Lungen auf kleine Farbstoffembolien beziehen. Bestärkt werde ich in dieser Auffassung durch den Umstand, dass man bei directer Blutgefässinjection die primäre Verbläuung der Lungen um so stärker auftreten sieht, je concentrirter die Indophenolweisslösung, d. h. je gröber das Farbstoffkorn ausfällt. Es geht aus all dem Gesagten hervor, dass die primäre Verbläuung der Lungen nur ein störendes Accidens, nicht aber ein functionelles Phänomen darstellt, und dass die Lungen ebenso wie das Alizarinblau, so auch das Indophenol schon im Leben reducirem.

Die Niere pflegt im Rindenparenchym normale Färbung zu zeigen und höchstens in den Harnkanälchen der Papille eine Bläuung erkennen zu lassen, die auf die Anwesenheit blauen Urins zu beziehen ist. Legt man nun die Niere in oxydirende Mittel, so tritt nun eine ganz intensive Verbläuung der Rinde auf, die auf die Anwesenheit grosser Mengen von Indophenolweiss hindeutet Der Urin pflegt stets körniges Blau in mehr oder weniger grosser Menge zu führen, und sehen wir hier somit ein exquisites Beispiel, dass die Nierenrinde trotz ihrer Reductionsfähigkeit ein nicht reducirtes Secret liefert.

Auch die Magen- und Darmschleimhaut, sowie deren Muscularatur enthalten Indophenolweiss oft in nicht ganz unbeträchtlichen Mengen.

Mit den angeführten Organen, Gehirn, Herz, Niere, Lunge etc. sind die Orte erschöpft, die beträchtliche Mengen von Indophenol enthalten. Im Gegensatz hierzu sind die Drüsenparenchyme — und ich führe im Spe-

ciellen die Speicheldrüsen, Pancreas und Thränendrüse an — wenig farbstoffhaltig, indem sie nach der Oxydation nur eine spurweise Bläuung zeigen. Eine besondere Berücksichtigung verdient die Leber, da sie eine ausserordentlich beträchtliche Menge einer intensiv blauen Galle secernirt, welche die oberen Darmabschnitte zu erfüllen pflegt. Nichtsdestoweniger enthält das Leberparenchym selbst nur geringe Mengen von Indophenolweiss, und sehen wir hier auch dasselbe Gesetz, wie bei der Niere hervortreten. Primäre (paraplastische) Verbläuung des Leberparenchyms habe ich fleckweise unter gewöhnlichen Verhältnissen nur selten auftreten gesehen, dagegen fand ich solche recht oft ausgedehnt bei directer Blutinfusion, d. h. unter Verhältnissen, bei denen relativ grobe Indophenolkörnchen in die Circulation gelangen.

Es bezieht sich die vorstehende Schilderung auf die Resultate, die bei subcutaner Einführung von Indophenol erhalten werden. Man darf annehmen, dass bei diesem Modus in der Zeiteinheit relativ geringe Mengen von Weiss durch Diffusion in den Blutstrom gelangen und in ihm in Indophenolblau übergehen, welches sich eben wegen der grossen Verdünnung in der möglichst feinsten Form niederschlägt. Es sind mithin die jeweilig im Blut vorhandenen Indophenolmengen ausserordentlich geringfügige, und repräsentiren somit die Orte der primären Bläuung, Herz und Hirn, die Stellen, welche das Indophenolblau mit grösster Avidität absorbiren. Nothwendiger Weise werden die Resultate anders ausfallen, wenn wir die Versuchsbedingungen ändern, indem wir auf einmal grössere Mengen von Indophenolweiss in's Blut einführen. Es wird hierbei zunächst das Blut mit relativ grossen Mengen von

Farbstoff übersehüttet, und kann auch die Körnchengrösse nicht eine so gleichmässig feine sein, wie bei den Subcutanversuchen. Wir sehen daher zunächst bei der directen Infusion constant die Erscheinungen auftreten, die wir früher dann beobachtet haben, wenn relativ grosse Körnchen im Blut circulirten, nämlich 1) die primäre, fleckige (embolische) Lungenverbläuung und 2) die charakteristische primäre, zumeist die Peripherie der Acini betreffende Färbung des Leberparenchyms, die sich in allen ihren Charakteren, insbesondere durch das Ausbleiben einer postmortalen Reduction den früher geschilderten Verhältnissen anschliesst. Neben diesen durch das grobe Korn veranlassten Effekten findet man aber noch andere, die ich dadurch erklären wollte, dass bei dem zeitweilig vorhandenen Uebersehuss von Farbstoff überhaupt alle Organe, die irgend eine Verwandtschaft für das Indophenolkorn haben, dieselbe auch befriedigen können. Wir finden daher neben einer intensiven Färbung von Herz und Hirn auch noch eine Reihe weiterer Organe primär geblänt. Hierher gehören:

1) bestimmte Muskelgruppen. z. B. Zwerchfell-, Augen-, Schnauzen-, Zungen-, Kehlkopf-, einzelne Nacken- und Halsmuskeln;

2) einzelne Drüsensysteme, wie die Glandula buccalis inferior, die Nierenrinde*) und vielleicht noch die Sub-

*) Eine specielle Erwähnung verdient das Verhalten der Niere.

Hat man einem Kaninchen eine grössere Menge Indophenolweiss infundirt, so findet man, falls man in vivo die Niere freilegt, die Rinde insgesammt oder wenigstens zu einem Theile von blauer Färbung. Legt man temporäre Ligaturen der Arteria renalis an, so verschwindet die Bläuung rasch, um nach Aufhebung der Sperre ebenso schnell wieder zu erscheinen. Mehrfach habe ich nun constatirt,

maxillaris, die häufig eine ganz schwache Bläuung aufweist. Es entsprechen diese Bläuungen, die durch Blutsperre oder postmortal rasch verschwinden, vollkommen dem Typus, den wir früher bei Herz und Hirn constatirt haben, und dürfen wir daraus wohl folgern, dass auch hier das Farbstoffkorn innerhalb des Protoplasmas abgelagert sei. Es stellen somit die Infusionsversuche eine nothwendige Ergänzung der Subcutanversuche dar, indem sie uns allein über die Gesammtheit der Organe Kunde geben, in deren Protoplasma Indophenolblau als solches existiren kann. Erwähnen möchte ich noch im Interesse einer späteren Nachuntersuchung, dass die letzterwähnten „physiologischen" Verbläuungen um so prägnanter hervortreten, je sorgfältiger die Infusion des Indophenolweiss geleitet und je mehr ein grobkörniges Ausfallen und seine Consequenzen — Lungenembolien — hintangehalten werden.

Die Versuche, die ich an anderen Thieren gemacht, ergaben im Wesentlichen denselben Befund; so z. B. an der Katze.

---

dass eine solche rindenverbläute Niere einen Urin secernirte, der kein Indophenol, sondern dessen Reproductionsproducte enthielt. Es war dies betreffende Secret farblos und verbläute nicht durch neutrales chromsaures Kali, dagegen durch Kali bichrom., durch neutrales Ferridcyankalium, durch Wasserstoffsuperoxyd + Hämoglobin. Ich folgere aus diesem Befunde, dass im Urin kein Weiss, sondern ein Gemisch von Dimethylparaphenylendiamin und Naphthol enthalten sei, welches, wie später zu erwähnen, gegenüber den genannten Reagentien das gleiche Verhalten zeigt. Wir haben nun bei den subcutanen Versuchen gefunden, dass die indophenolweisse Niere ein blaues Secret liefere, während wir bei Infusionsversuchen gerade ein umgekehrtes Verhalten constatirt haben, indem das blaue Parenchym einen Reductionsproducte enthaltenden Harn producirte. Die Erklärung dieser auffälligen, sich geradezu gegenüberstehenden Befunde werde ich erst später in dem den Drüsenfunctionen gewidmeten Abschnitte geben können.

Katze von 2200 Grm. erhält 80 Ccm. der gewöhnlichen Indophenollösung subcutan in Aethernarcose. Wird nach 1½ Stunden ohne Krankheitserscheinungen getödtet.

Gehirn und Herz primär ziemlich stark blau. Alles andere farblos.

Bei der Oxydation zeigt die Leber mässigen Farbstoffgehalt. Es ergiebt sich hierbei, dass die Peripherie der Acini schwach blau ist, während die im Bindegewebe gelegenen Gallengänge als intensiv gebläute Punkte oder Striche, resp. Verzweigungen hervortreten. In der Lunge mässige Mengen von Weiss. Die Niere zeigt nach der Oxydation eine mässige Vergrünung des äusseren Theiles der Rinde, sowie des Papillartheils. Galle ziemlich blau, Urin frei von Farbstoff.

Bei Tauben stellen sich der Einführung des Indophenols technische Schwierigkeiten entgegen, die sowohl bei subcutaner Einführung, als auch bei Infusionsversuchen zu Tage treten. Ausserdem pflegt selbst bei gut gelungenen Subcutanversuchen die Färbung des Gehirns eine nur schwache zu sein, die des Herzens oft ganz zu ermangeln, und stellen somit diese Thiere recht wenig geeignete Versuchsobjecte dar. Die Leber pflegt grosse Mengen einer intensiv blauen Galle zu serniren, während sie in ihrem Parenchym nur Weiss führt. Bei Infusionsversuchen erhält man ähnliche Resultate wie beim Kaninchen, indem sich neben Hirn und Herz auch ausgedehnte Bezirke des Körpermuskelsystems bläuen. Selbstverständlich fehlt dann auch nie die durch das grobe Korn bedingte paraplastische Leberverbläuung.

Bei Frösehen habe ich nur wenige Versuche angestellt, und empfiehlt sich hierzu am meisten die Einführung in die Lymphsäcke des Unterschenkels, nicht in den des Rückens.

Das Hirn pflegt mässige Mengen Indophenol als Blau oder Weiss zu enthalten. Weit mehr enthält das Herz, welches meist ebenso wie die Niere von dunkelblauer Färbung angetroffen wird. Die Leber pflegt von normaler Färbung zu sein und nach dem Oxydiren mässige Farbstoffmengen zu enthalten. Die Lunge enthält meist nur geringe Mengen von Farbstoff, die in bestimmten Theilen der groben Trabekeln häufig als Blau vorhanden sind. Daneben scheint aber in dem eigentlichen Lungenparenchym Weiss, wenn auch nur in geringen Mengen vorhanden zu sein; jedoch möchte ich mich in dieser Beziehung nur mit einer gewissen Reserve aussprechen.

Bemerkenswerth und vielleicht physiologisch verwerthbar ist die Thatsache, dass das Froschherz so ausserordentlich leicht den blauen Farbstoff in sich aufstapelt. Schneidet man ein derartiges Herz aus und legt es in physiologische Kochsalzlösung, so sieht man relativ rasch, etwa binnen 5 Minuten eine Entfärbung eintreten, die durch Chromkali wieder in das ursprüngliche tiefe Blau zurückkehrt. Vielleicht könnte man diese Erfahrung bei den jetzt so vielfach geübten Durchströmungsversuchen mit Vortheil verwenden; indem das Bestehen, resp. das Verschwinden der Bläuung einen genauen Indicator für die genügende Sauerstoffernährung des Herzmuskels abgiebt.

Es finden sich mithin bei den verschiedenen Thierklassen im wesentlichen dieselben Verhältnisse, die wir beim Kaninchen constatirt haben, indem auch bei ihnen nur wenige, zumeist continuirlich thätige Organe, Herz, Hirn, Niere und bestimmte Muskelgebiete Indophenolblau enthalten, während alle anderen Parenchyme reduciren.

Ebenso fanden wir auch bei allen Thieren ungeachtet des Reductionsvermögens der Leber, reichliche, intensiv blaue Galle.

Dass es gerade die lebenswichtigsten Organe sind, die vor allen anderen am wenigsten reductionskräftig, d. h. relativ am besten mit Sauerstoff gesättigt sind, dürfte gewiss Grund zur Ueberlegung bieten. Leicht verständlich ist diese Einrichtung am Herzen, das bei und trotz seiner continuirlichen Arbeit stets noch einen Sauerstoffüberschuss bewahren muss, der so zu sagen den Vorrath für extraordinäre Leistungen darstellt. Auch beim Nervensystem dürfte die vollkommenere Sauerstoffsättigung der functionirenden grauen Substanz darauf zu beziehen sein, dass ein derartiges gut versorgtes System weit prompter auf Reize reagiren kann als ein anderes, das ohne solchen Ueberschuss arbeitet und den zeitweilig erheischten Mehrbedarf erst auf Umwegen decken muss.

Erwähnenswerth ist ausserdem noch, dass vis-à-vis dem Indophenol die verschiedenen Thierspecies, Pflanzenfresser, Fleischfresser, Vögel und Frösche nicht die Differenzen unter einander zeigen, wie wir sie bei dem schwerer reducirbaren Alizarinblau gefunden haben, und dürfen wir daher mit Fug und Recht ein analoges Verhalten auch dem menschlichen Organismus vindiciren. Auf die Bedeutung dieses Gegenstandes und das Licht, welches er auf die Sauerstoffverhältnisse des Gesammtorganismus wirft, werde ich später ausführlich eingehen.

Noch eines Umstandes möchte ich zum Schluss gedenken, nämlich der Vertheilung des Indophenols in den verschiedenartigen Organen. Ich habe schon darauf hingewiesen, dass das Indophenol im Blute nicht gelöst, son-

dern in Form feinster Partikelchen kreise. Trotzdem ist die Vertheilung im Organismus, wie sie aus der angegebenen Schilderung ersichtlich, eine wesentlich andere als beim Alizarinblau, und stimmen eigentlich nur Gehirn und Herz, Niere, Magenschleimhaut und höchstens noch Leber in beiden Versuchsreihen überein, während sich sonst ganz erhebliche und anscheinend principielle Differenzen ergeben. So nehmen die drüsigen Organe κατ' ἐξοχήν fast nichts vom Indophenolblau auf und findet man, um ein prägnantes Beispiel zu wählen, die Submaxillaris, die vor allen anderen Drüsen Alizarinblau aufspeichert, bei Subcutanversuchen frei von Indophenol. Derartige Differenzen begründen sich, wie ich meine, darin, dass sich die beiden Körper im Organismus in Bezug auf Reductionsfähigkeit ganz verschiedenartig verhalten. Das Alizarinblau bleibt zunächst in der überwiegenden Mehrzahl der Organe als solches erhalten, d. h. als ein unlöslicher, für die Zellen indifferenter Körper. Es wird mithin seine Vertheilung im Organismus — von den wenigen reductionsfähigen Organen abgesehen — ausschliesslich nach mechanischen Principien erfolgen und, wie ich dies schon ausgeführt, nur von der Porosität der dem Säftestrom zugewandten Aufnahmeflächen abhängen. Beim Indophenol liegen die Verhältnisse gerade umgekehrt, indem hier, mit Ausnahme der erwähnten wenigen Organe, alle anderen Parenchyme reducirend wirken und ein im Zellleibe lösliches Leukoproduct bilden. Die Fütterungsversuche haben gezeigt, dass das Indophenolweiss weit reizendere Eigenschaften besitzt als das Alizarinweiss, und lässt es sich mithin a priori annehmen, dass das erstere ebenso wie die Darmepithelien auch andersartige Zellen reizen und schädigen könne. Man darf daher erwarten, dass etwaige

Indophenol-empfindliche Zellen sich bald activ gegen die Zufuhr körnigen Indophenolblaus sperren werden.

Die Fähigkeit des Protoplasmas, sich selbst zu schützen und der Einfuhr schädigender Partikelchen einen gewissen Widerstand entgegensetzen zu können, wird man wohl nicht bezweifeln dürfen, und bieten gerade die Epithelien des Darmes ein exquisites Beispiel für die dem Protoplasma immanente Wahlfähigkeit, indem diese nur Partikelchen an sich reissen, die der Ernährung dienen können, andere unnütze oder schädliche (Zinnober u. s. w.) aber verschmähen. Auf welche Weise, um zu vorliegendem Fall zurückzukehren, die thierische Zelle das andringende Indophenolkorn von sich abwehrt, kann kaum Gegenstand einer Discussion sein, da hier Hypothesen ebenso leicht aufzustellen als schwer zu beweisen sind. Ich begnüge mich daher, auf den Erklärungsmodus hinzuweisen, dass die Gewebe, die speciell Indophenolweiss-empfindlich sind, aus diesem Grunde auch am wenigsten von dem Farbstoff aufnehmen. Es würde mithin die Scala der Oxydationsbläuung der reductionskräftigen Organe im umgekehrten Verhältniss zu ihrer supponirten Schädigung durch Indophenolweiss stehen. Selbstverständlich sind die wenigen Organe, in denen keine Reduction stattfindet, von dieser Betrachtung ausgeschlossen; und begründet sich vielleicht die massenhafte Anhäufung in Herz und Hirn darin, dass die Orte der absolut geringsten Schädigung auch die relativ grösste Indophenolmenge enthalten müssen. In der That pflegt die absolute Bläuung des Gehirns bei Indophenol weit stärker zu sein als beim Alizarinblau, und habe ich nie einen so dunklen Ton mit letzterem erhalten

können, wie ich ihn mit dem Indophenol leicht erzielen konnte.

Selbstverständlich habe ich versucht, die gleichen Resultate mit anderen, der Klasse der Indophenole zugehörigen Körpern zu erzielen und hierfür zunächst das Gallocyanin verwandt. Dasselbe ist ebenfalls ein Indophenol, in dem die Gruppe des α-Naphthols durch Gerbsäure vertreten ist. Dem entsprechend nähert sich das Gallocyanin in vielen charakteristischen Eigenschaften, Art der Lackbildung, Reductionsfähigkeit etc., sehr dem Indophenol; unterscheidet sich jedoch von diesem durch eine ausgesprochene Löslichkeit, indem es schon von reinem Wasser etwas, weit stärker von schwach alkalischen Medien gelöst wird. Die Resultate, die ich mit diesem Körper erhalten habe, weichen jedoch vollkommen von dem mit Indophenol erzielten ab, insbesondere trat keine Bläuung des Gehirns ein, und war es überhaupt nicht möglich, mit seiner Hilfe irgend welche Aufschlüsse über Reductionsverhältnisse des Körpers zu erlangen. Der Grund dieser Unbrauchbarkeit kann bei der sonstigen Uebereinstimmung nur in den verschiedenen Löslichkeitsverhältnissen gefunden werden, indem der verwerthbare Farbstoff in den Körpersäften unlöslich, der ungeeignete leicht löslich ist. Ich sehe daher in diesem negativen Resultat eine Bestätigung der Ansicht, dass in der That die Unlöslichkeit der Körper für die Topik der Reductionsverhältnisse von einschneidender Bedeutung ist. Auch die Körper der Saffraninreihe, die zum Indophenol in enger verwandtschaftlicher Beziehung stehen, ergaben mir, trotz ihrer Küpenfähigkeit, nicht die erwünschten Resultate.

B. Vitale Indophenolsynthesen.

Nachdem ich in den vorhergehenden Abschnitten die Schicksale beschrieben, die das eingeführte Indophenolblau im Körper erleidet, lag der Versuch nahe, Indophenol im Körper selbst aus seinen Constituentien zu erzeugen. Die Erfahrungen, die über die Bildung der Indophenole vorlagen, liessen es als wahrscheinlich erscheinen, dass es durch mehrere Methoden gelingen würde, Indophenol im Körper synthetisch darzustellen, und dürfte vielleicht eine kurze Skizzirung der hierfür massgebenden Reactionen nicht überflüssig sein.

Der erste Weg bestand in der gleichzeitigen Oxydation eines Gemisches von Dimethylparaphenylendiamin und einem geeigneten Phenol (Phenol, Orein, Resorcin, α, β Naphthol), indem sich hierbei nach der Gleichung $C_6H_4\begin{cases}NH_2\\N(CH_3)_2\end{cases} + C_{10}H_7[\alpha]OH + O_2 = C_6H_4\begin{cases}[1]\,N(CH_3)_2\\[4]\,N{=}C_{10}H_5[\alpha]OH\end{cases} + 2H_2O$ das betreffende Indophenol, hier also Naphtolblau bildet. Schwach alkalische Lösungen, die beide Componenten enthalten, werden sofort durch Ferrideyankalium, Salze der Ueberosmiumsäure und Chloranil in Blau umgewandelt, während neutrales Chromat diese Umsetzung nicht bewirkt. Fügt man dagegen der letzteren Lösung allmählich Essigsäure hinzu, so tritt mit dem Moment, in welchem saures Chromat entstanden, Farbbildung ein. Wasserstoffsuperoxyd verändert eine Lösung von Paraphenylendiamin und Naphtolnatrium nicht, dagegen tritt sofort Blaufärbung ein, wenn durch Zugabe einer Spur von Hämoglobin Zersetzung des Wasserstoffsuperoxyds eingeleitet wird. Weiterhin verbläut auch eine

solche Lösung schon durch den indifferenten Sauerstoff, also an der Luft, jedoch ist diese Farbbildung eine so ausserordentlich langsame und geringfügige, dass man sie da, wo es sich um kurze Zeitperioden, wie bei unseren Versuchen handelt, ohne weiteres vernachlässigen kann. Wir sehen aus dem angeführten, dass schon durch relativ gelinde Oxydationsmittel das Diamingemisch in Indophenol umgewandelt wird, und liess es sich daher erwarten, dass der gleiche Vorgang auch innerhalb des Organismus stattfinden würde.

Die 2. Methode ging davon aus, dass Paranitrosodimethylanilin mit einem geeigneten Phenol direct Indophenol bilden kann, nach der Gleichung $C_6H_4 \begin{cases} N(CH_3)_2 \\ NO \end{cases} + C_{10}H_7[\alpha]OH$

$= C_6H_4 \begin{cases} [1]\, N(CH_3)_2 \\ [4]\, N{=}C_{10}H_5[\alpha]OH \end{cases} + H_2O.$

Es findet dieser Process, der eine Condensation unter Wasserabspaltung darstellt, leicht und quantitativ dann statt, wenn man die alkoholische Lösung stärker erhitzt. In wässrigen, resp. schwach alkalischen Lösungen geht jedoch die Umsetzung nicht ohne weiteres vor sich, sondern bedarf hier gewisser Unterstützungsmittel, unter denen an erster Stelle die Anwesenheit reducirender Agentien — Zinnoxydul — zu erwähnen ist. Selbstverständlich erweckte gerade die letzte Reaction, bei der die Bildung des Farbkörpers durch einen Reductionsvorgang eingeleitet wird, mein besonderes Interesse, da ich hoffen konnte, mit ihrer Beihülfe die früher erhaltenen Resultate ergänzen, resp. bestätigen zu können.

Die Untersuchungsmethode, die ich verfolgt habe, war eine ausserordentlich einfache. Da ich mich vielfach über-

zeugt habe, dass die Verteilung und die Verarbeitung eingeführter Substanzen im Organismus mit überraschender Schnelligkeit, fast unmittelbar nach geschehener Einverleibung stattfindet, so habe ich die Versuchsdauer auf ein möglichstes Minimum herabgedrückt und sofort nach der Injection der verschiedenen Gemische die Prüfung der Organe vorgenommen. Ich habe daher diese Experimente ausschliesslich mit Hülfe der directen Veneninfusion dargestellt und häufig das nöthige Quantum aus einer Bürette im Verlauf von 5 bis 10 Minuten einfliessen lassen. Ich hoffte durch diesen Modus procedendi die primären Wirkungen des Organismus, die beim Diamin durch Oxydation, bei der Nitrosoverbindung durch einen Reductionsprocess die Farbsynthese vermitteln, in reinster Form hervortreten zu sehen und etwaige, das Gesammtbild störende Nebenreactionen durch die möglichste Beschleunigung hintanhalten zu können.

Bei der Beurtheilung der Resultate habe ich eine Ausschlag gebende Bedeutung nur der primären Verbläuung zugeschrieben; dagegen die Resultate der Oxydation, die einen eventuellen Gehalt an Indophenolweiss hätten erweisen können, in diesem Sinne nur mit Vorsicht verwendet. In der That darf man nicht vergessen, dass man dem Körper Agentien zugeführt hat, die an und für sich unschwer Indophenol bilden und muss stets in Betracht ziehen, dass die Anwesenheit der organisirten Materie leicht die an wässrigen Lösungen constatirten Reactionen in ganz unerwarteter Weise abändern kann. So wird z. B. ein alkalisches Gemisch von Dimethylparaphenylendiamin und Naphthol, wie schon erwähnt, durch neutrales Chromat nicht oxydirt. Injicirt man das gleiche

Gemenge in die Bauchaorta eines eben getödteten Kaninchens und unterwirft die Musculatur der Behandlung mit neutralem Chromat, so tritt sofort Farbbildung ein. Von der Annahme, dass eine etwaige postmortale Säuerung der Gewebe, die vielleicht aus dem neutralen Chromat ein saures Salz bildet, hieran Schuld trage, musste ich abstehen, da auch mit Soda oder Borax alkalisch gemachte Chromatlösung die Färbung hervortreten liess. Ich glaube daher diese Erscheinung damit erklären zu müssen, dass die Anwesenheit der organisirten, resp. lebenden Materie eine Sauerstoffabgabe von Seiten des Chromats und damit auch die Farbbildung nach einem noch unbekannten Modus, für den sich übrigens vielfache Analogien finden, erleichtere.

Ich gebe nun einige Versuchsprotokolle und brauche kaum zu erwähnen, dass ich, um die primären Bläuungen zu constatiren, stets mit der möglichsten Beschleunigung verfahren habe. Daneben habe ich auch die Chromatoxydation stets berücksichtigt, da sie über die gleichzeitige Anwesenheit der beiden farbstoffbildenden Körper sicheren und erwünschten Aufschluss lieferte.

1. Kaninchen von 1200 Grm. erhielt 20 Ccm. einer Lösung, die je ½ pCt. Diamin und Naphthol enthielt, in die Cruralvene, bis zum Eintritt des Todes.

Primäre Verbläuung von Gehirn, Herz, Zwerchfell, Zungenmusculatur, Augenmuskeln und gewissen kleinen Nackenmuskeln. Schnelle postmortale Reduction an allen diesen Orten.

Bei der Oxydation ergab sich, dass unter allen Organen eben diejenigen, die primär verbläut waren, auch die absolut grössten Farbstoffmengen enthielten und zwar so, dass das Herz die intensivste Bläuung aufwies, indem es ganz dunkelblau, fast schwarz erschien.

Ebenso war die Färbung des Hirngraues und der genannten Muskelgebiete, zu denen auch die der Zunge und Schnauze gehören, eine recht beträchtliche. Dagegen enthielt die sonstige Körpermusculatur, der Masseter, der Iliopsoas, der Quadriceps femoris, der Gastrocnemius ganz unbeträchtliche Mengen.

Die Niere zeigte einen mässigen, anscheinend diffusen Blaugehalt des Rindenparenchyms, während die Leber und die Harder'sche Drüse fast ganz frei von Farbstoff waren. Dagegen zeigte die Submaxillaris eine deutliche, übrigens nicht ganz gleichmässige Färbung, die zu einem Theil auch auf einem Farbgehalt des interstitiellen Gewebes beruhte.

Die Lunge war primär farblos, nach dem Oxydiren schwach blau.

2. Kaninchen von 2100 Grm. erhielt 18 Ccm. der obigen Lösung und wurde 5 Minuten nach der Injection während des Bestehens lebhafter Krämpfe getödtet.

Herz, Hirn, Nierenrinde, Glandula buccalis inferior primär blau; bei der späteren Oxydation zeigt das Herz colossale Mengen von Farbstoff; das Gehirn ist schön blau; ebenso ist die Nierenrinde ziemlich intensiv gefärbt.

Zungenmusculatur, Augenmusculatur stark blau; sonstige Musculatur nur schwach gefärbt.

Lunge enthält sehr wenig Weiss; ebenso ist die Leber, sowie die Magenschleimhaut fast frei von Farbstoff.

Pancreas, Submaxillaris, Parotis, ebenso Nebennieren, Blasenschleimhaut etc. so gut wie frei.

3. Kaninchen von 2600 Grm. erhält binnen 60 Minuten in regelmässigen Intervallen 32 Ccm. des üblichen Dimethylgemisches, in Einzeldosen zu je 2 Ccm. in die Cruralvene. Tod.

Herz und Gehirn primär beobachtet blau. Nach der Oxydation Herz dunkelblau.

Hierauf folgen die Augenmuskeln, das Hirngrau, das Zwerchfell, die Nierenrinde. Leber enthält nur einen Hauch. Die sonstige Körpermusculatur und die Speicheldrüsen vollkommen frei.

Urin und Galle ohne Farbstoff.

4. Kaninchen von 1400 Grm. erhält zunächst 4 Ccm.

2procent. Lösung von Naphthol, sodann die gleiche Menge einer 2½procent. Lösung des Diamins in die Ohrvene. 4 Minuten nachher getödtet.

Vollkommen typischer Befund; insbesondere colossale Verbläuung des Herzens und der Augenmuskeln, starke des Hirns, der Nacken-, Zungen- und Schlundmuskeln etc.

5. Kaninchen von 2000 Grm. erhält während 40 Minuten eine relativ grosse Menge des Diamingemisches subcutan.

Primäre Beobachtungen liegen nicht vor.

Nach der Oxydation zeigen Herz und Hirn nur einen sehr minimalen Indophenolgehalt, ebenso die Lunge.

Parotis, Submaxillaris sind frei.

Von Muskeln zeigen nur die der Augen eine irgendwie nennenswerthe Bläuung; dagegen enthält die Niere einen ziemlich reichlichen Farbstoffgehalt, und zeigten sich die Grenzschicht der intermediären Zone und die Rindenschicht, sowie ihre radiären Fortsetzungen in das diffus gefärbte Rindenparenchym intensiv gebläut. cf. Caerulein! Ziemlich starke Bläuung des Papillargebietes. Geringer, aber sehr deutlicher Farbgehalt der Leber. Colossale Verbläuung der Injectionsstellen.

Urin und Galle blau.

Es weicht dieser Befund in wesentlichen Punkten von den früher erhobenen ab, — Zurücktreten der Hirn-, Herz-, Muskelfärbung; Hervortreten des Nierenbildes — und kann man sich wohl entsprechend den früheren Darlegungen diese Differenz so erklären, dass das farbgebende Gemisch nicht als solches resorbirt worden, sondern in loco injectionis in Indophenolblau übergegangen, und von diesem nur gröbere Partikelchen in den Kreislauf gelangt seien. Es dürften mithin derartige Subcutanversuche für unsere Zwecke nicht zu empfehlen sein.

Fassen wir die Resultate der Diamin-Naphtholinjectionen zusammen, so finden wir, dass dieselben vollkommen mit den Ergebnissen der intravenösen Indophenolweissinjectionen übereinstimmen, indem in beiden Versuchsreihen identische

Organe — insbesondere Hirn, Herz, Nierenrinde — und bestimmte Muskelgruppen*) Sitz der primären, meist recht intensiven Bläuung darstellen. Am häufigsten und leichtesten constatirt man diese Bläuung am Herzen, an der Zunge, den Augenmuskeln, während sie beim Hirn recht häufig vermisst wird. Ich glaube dieses Fehlen dadurch erklären zu können, dass unter dem Einfluss der eingeführten Agentien, welche einen eminent toxischen Einfluss auf das Centralnervensystem ausüben, der Sauerstoffverbrauch der grauen Substanz erhöht und dementsprechend ihr Reductionsvermögen gesteigert werde.

Nach der Feststellung dieser Thatsachen ergab sich sofort die weitere Frage, ob die Blaubildung schon im Blute verliefe oder ob die Farbsynthese erst innerhalb der Parenchyme selbst erfolge. Lässt man Carotidenblut in das Diamingemisch einfliessen, so tritt keine Farbbildung ein, wohl aber dann, wenn man dasselbe direct in die bestimmten und möglichst lebensfrischen Parenchyme (Niere) einbringt und darf man hieraus wohl schliessen, dass nicht das Oxyhämoglobin, wohl aber bestimmte Parenchyme die zur Blaubildung nöthige Oxydationswirkung ausüben. Wir

---

*) Es gehören hierher Zwerchfell-, Augen-, Kehlkopf-, Zungen- und Schnauzenmuskulatur. Neben dieser physiologischen Bläuung findet man gelegentlich eine zweite, die auf einem fehlerhaften Operationsverfahren beruht. Es tritt dieselbe dann auf, wenn bei forcirter (arterieller) Injection das toxische Gemisch direct und unverdünnt in die Muskulatur hineingetrieben wird und kann es nicht zweifelhaft sein, dass diese arteficielle Bläuung, die erst in einem alterirtem oder getödteten Gewebe auftritt, in keiner Beziehung zum normalen Lebensvorgange stehe. Der fleckige Charakter der Färbung, die Anwesenheit gebläuter Gefässramificationen, eine langsame unregelmässige Reduction sichern die Erkennung dieser unerwünschten Beigabe.

sind daher gezwungen, die Farbbildung in die Organe selbst zu verlegen. Damit solches im Organismus stattfinde, ist das Zusammenwirken folgender Bedingungen erforderlich, nämlich 1) dass die betreffenden Parenchyme die beiden massgebenden Componenten aufnehmen können, und 2) dass die Gewebe einen relativ hohen Grad der Sauerstoffsättigung besitzen. Ohne weiteres leuchtet es ein, dass Zellen, die Indophenolweiss nicht oxydiren können, unmöglich das Diamingemisch zu Blau oxydiren können. Es erfolgt nämlich, wie aus den früher gemachten Angaben ersichtlich, die Umwandlung des Indophenolweiss zu Blau weit leichter, als die Oxydation des Diamingemisches, und wird daher unmöglich eine Zelle, die nicht einmal die Verbläuung des Indophenolweiss bewirken kann, die, weit schwerer zu effectuirende, Synthese vermitteln können. Es stehen mithin, wie man leicht sieht, die Befunde, die ich bei meinen Infusionsversuchen erhoben, mit dem, was man theoretisch fordern musste, in bestem Einklang.

Eine weitere Frage, die mein Interesse in Anspruch nahm, war die, in welcher Weise sich das Diamin und Naphthol in den verschiedenen Körperparenchymen vertheilten. Zur Beantwortung genügt die Behandlung der an und für sich farblosen Organe mit Chromaten, Ferridcyankalium etc., indem dann das Auftreten der Bläuung die gleichzeitige Anwesenheit der betreffenden Verbindungen anzeigt. Ich habe nun die höchst auffällige Thatsache constatirt, dass die Reihe der reductionskräftigen — Indophenolweiss bildenden — Organe nach Einführung des Diamingemisches nur Spuren der beiden Componenten enthielten. Vergleicht man hiermit die intensive Färbung, die die primär blauen

Organe im Leben resp. bei Behandlung mit Chrom zeigen, so wird man unwillkürlich zu der Vermuthung gedrängt, dass zwischen der Aufnahme von Naphthol-Diamin und primärer Verbläuung ein enger Connex bestehen müsse. Wie sollte man sich anders die colossalen Differenzen, die am System der quergestreiften Körpermuskeln auftreten, zurechtlegen können; wie es sonst erklären, dass die Zungenmuskeln, die Nackenmuskeln relativ hohe Farbenmengen enthalten, während die des Rumpfes, der Extremitäten kaum einen Hauch von Bläuung erkennen lassen? Durch eine einfache Ueberlegung lässt sich übrigens leicht der Grund dieser Erscheinung aufklären. Sei eine Zelle befähigt, aus dem Blute sowohl Naphthol, wie das Diamin in sich aufzunehmen, so wird, falls die Zelle diese Körper in sich unverändert enthält, nach dem Gesetz der Theilungscoëfficienten — Loi de partage — bald ein Gleichgewichtszustand eintreten, der das Eindringen neuer Mengen verhindert. Erfolgt dagegen an dem betreffenden Ort Indophenolbildung, so wird fort und fort durch die Bildung des unlöslichen Pigments die Zelle an Naphthol etc. verarmen. Es werden daher stets neue Quantitäten desselben aus dem Blute zuströmen, und wird so eben durch die Indophenolbildung das betreffende Parenchym zu einem Anziehungscentrum für die im Blute kreisenden gelösten Körper, und die Farbanhäufung in ihm um so ausgiebiger, je rapider die betreffende Synthese erfolgt, d. h. um so oxydationskräftiger das betreffende Gewebe ist. Selbstverständlich gebe ich ohne weiteres zu, dass gewisse Zellen, etwa die der Nierenrinde, durch eigene Anziehung sowohl Naphthol als auch Diamin

anziehen und in sich aufspeichern können. Auch das Hirngrau, in dem sich mit Vorliebe Körper der aromatischen Reihe localisiren, scheint an und für sich zu der gleichen Leistung fähig, und habe ich mich selbst am blossgelegten Gehirn davon überzeugt, dass das reductionskräftig gewordene Grau, welches kein Indophenolblau mehr bilden konnte, nichtsdestoweniger erhebliche Mengen von Naphthol und Diamin aufnahm.

In derselben Weise habe ich entsprechende Versuche mit gleichzeitiger Einführung von Nitrosodimethylanilin und α-Naphtol vorgenommen und kann ich, um Wiederholungen zu vermeiden, die hierbei erhaltenen Resultate kurz dahin zusammenfassen, dass dieselben in den Hauptpunkten, insbesondere in den Orten und der Art der primären Verbläuung, vollkommen mit den durch das Diamingemisch erhaltenen übereinstimmen. Es findet die hierbei stattfindende Synthese unter den im Körper herrschenden Bedingungen — schwach alkalische Reaction, niedere Temperatur — nicht spontan statt, sondern erst dann, wenn durch die Anwesenheit reducirender Agentien der Anstoss zur Farbbildung gegeben wird. Die Fähigkeit der Parenchyme, unter dem Einfluss von Reductionsmitteln Blau zu bilden, kann man in eleganter Weise dadurch demonstriren, dass Parenchymstückchen, die in ein Gemisch von Nitrosodimethylanilin und α-Naphtholnatrium eingelegt werden, in kurzer Zeit Verbläuung zeigen. Noch eleganter wird der Versuch in der Weise angestellt, dass man in eine Nierenarterie das gleiche Gemenge injicirt, indem hier fast sofort nach geschehener Injection intensive Verbläuung des Rindenparenchyms auftritt.

Aus dem Gesagten ist ohne weiteres ersichtlich, dass Nitrosodimethylanilin und α-Naphthol im Blute selbst unmöglich Blau bilden können, sondern dieser Vorgang nur innerhalb der Gewebe stattfinden kann Wenn wir nun finden, dass das Gehirn, das Herz, gewisse meist begünstigte Muskelgebiete Indophenol aus dem Nitrosogemisch bilden und in bedeutenden Mengen in sich aufstapeln können, so werden wir nicht umhin können, auch diesen am besten mit Sauerstoff versorgten Organen eine gewisse Reductionsfähigkeit zuzuschreiben, die beweist, dass auch in ihnen nicht die Gesammtheit der Sauerstofforte re vera besetzt sei. Welche Processe in den Organen, welche ein reductionskräftiges Protoplasma besitzen, vor sich gehen, habe ich mit Sicherheit nicht entscheiden können. Es ist möglich und wahrscheinlich, dass in ihnen sofort durch die vorhandenen Reductionskräfte Indophenolweiss gebildet werde. Auf jeden Fall verbläuen die hierher gehörigen Organe nicht oder wenig unter dem Einfluss von oxydirenden Mitteln, und möchte ich daher, so lange die Vorfrage, ob in den reductionskräftigen Organen Leukoindophenol oder etwa ein Gemisch von Paramidophenol und Naphthol vorhanden sei, entschieden ist, auf eine Discussion der Ursachen, die die geringe Aufnahme von Seiten der reductionskräftigen Organe bedingen, Verzicht leisten.

Ich glaube, dass die geschilderten Thatsachen nach vielen Richtungen hin ein grosses Interesse zu erwecken vermögen und hoffe ich zunächst, dass es mit Hilfe geeigneter Verbindungen, insbesondere der Sulfosäuren des Paradimethylphenylendiamins möglich sein wird, Naphtholvergiftungen resp. solche mit anderen Phenolen thatkräftig

und prompt zu bekämpfen. Auch für biologische Zwecke möchte der mikroskopische Nachweis von Oxydations- und Reductionsvermögen, den man mit Hilfe des Diamins resp. der Nitrosoverbindung erzielen kann, mannigfacher Verwerthung fähig sein, und darf ich wohl die Bitte aussprechen, mir die Bearbeitung dieses von mir eröffneten Gebietes noch für einige Zeit zu überlassen.

Zum Schluss möchte ich noch Herrn Dr. Otto Meyer, der mich bei einem grossen Theil meiner Versuche thatkräftig unterstützt hat, hierfür meinen Dank aussprechen.

Schlüsse und Betrachtungen.

I. Allgemeines über den sauerstoff-ungesättigten Zustand des Protoplasmas.

Ich habe in dem vorhergehenden Abschnitte die Resultate meiner Untersuchungen niedergelegt, und würde es mir eine besondere Freude gewähren, wenn dieselben von anderer Seite aufgenommen und eine Erweiterung erfahren würden. Dass sie dessen nach vielen Richtungen fähig sind, verhehle ich mir am allerwenigsten, da ich mir wohl bewusst bin, in der vorliegenden Arbeit nur einen Plan skizzirt zu haben, dessen einzelne Theile noch des inneren Ausbaues bedürfen. In der That müsste jedes einzelne Organ einer Detailuntersuchung unterzogen werden, die sich aller Hilfsmittel der modernen Physiologie bedienen sollte, und die sicher, insbesondere beim Gehirn, beim Herz- und Muskelsystem, sowie für die Drüsen vieles Neue und Interessante ergeben könnte. Ich selbst habe auf die Lösung dieser Aufgaben, denen die Arbeitsleistung eines Einzelnen kaum gewachsen, verzichtet und mich darauf beschränkt, die Fundamente dieser Methodik klar zu legen und so

die Principien für spätere Detailforschung festzustellen. Wenn auch die Zahl der von mir verwandten Thierspecies aus äusseren Gründen nur eine geringe, und wenn mein Bestreben, weitere verwendungsfähige Farbkörper zu finden, bislang ohne Erfolg geblieben ist, so glaubte ich doch nicht, in diesen mehr zufälligen und nebensächlichen Mängeln einen Grund sehen zu sollen, mit Ergebnissen zurückzuhalten, die ich nach langjähriger Bemühung als sicher festgestellt ansehen muss. Ich hätte mich wohl begnügen können, einfach die nackten Resultate meiner Beobachtungen mitzutheilen, und auf eine Discussion vollkommen verzichten dürfen. Wenn ich diese Resignation nicht übe und, statt mich auf das Thatsächliche zu beschränken, auch von den Ansichten und Speculationen, die sich mir im Laufe einer langen Untersuchungsreihe von selbst aufdrängten, das mir als das wesentlichst Erscheinende mittheile, so glaube ich zu solchem Handeln darin Rechtfertigung zu finden, dass ein Fortschritt in der Erkenntniss nur vom theoretischen Gesichtspunkt aus erfolgen kann, und dass somit eine selbst verfehlte Theorie immer noch fruchtbringender wirken kann, als rohe Empirie, die ohne Erklärungsversuch die Thatsachen registrirt. Man sollte nicht vergessen, dass ein Einblick in das Leben nur von der belebten Materie selbst ausgehen kann, und sollte man sich vergegenwärtigen, wie wenig wir von ihr wissen und wie wenig wir von ihr wissen werden. Es gewinnt dadurch jede sichere Kenntniss, die wir über eine der Eigenschaften des Protoplasmas gewinnen, ihre hohe Bedeutung, und verlohnt es darum der Mühe, den neugewonnenen Standpunkt nach allen Richtungen hin zu entwickeln und zu verwerthen!

A. Thermochemische Betrachtungen über die Sauerstoffbindung des Protoplasmas.

In dem experimentellen Theile habe ich die Reductionsverhältnisse des thierischen Organismus am Indophenol und Alizarinblau geprüft, und möchte ich nun zunächst auf die Folgerungen eingehen, die sich aus meinen Versuchen für die Sauerstoffbindung des Protoplasmas ergeben. Ich habe aus früher auseinandergesetzten Gründen das Reductionsvermögen der Zelle mittelst Verbindungen geprüft, die in dieser Beziehung dem Protoplasma vergleichbar sind. Es stellen dann nach den früher gegebenen Auseinandersetzungen die hierdurch bestimmten Reductionswerthe zugleich das Maass der Sauerstoffaffinität der Zelle dar. Vielleicht dürfte es nicht ganz überflüssig sein, wenn ich den immerhin vagen Ausdruck „Affinität“ durch eine schärfere, dem Stande der Wissenschaft mehr entsprechende Definition präcisire.

Ausgehend von den massgebenden Principien der Thermochemie muss man annehmen, dass in beiden uns speciell interessirenden Fällen, bei der Sauerstoffaufnahme des Protoplasmas und der aërogenen Oxydation der Leukoproducte eine Wärmeentwicklung stattfinde. In der That geht in beiden, einander entsprechenden Fällen die Oxydation direct und ohne Intercedenz irgend welcher Hilfsenergie vor sich, und darf man hieraus, wie folgende Sätze Berthelot's zeigen, ohne weiteres auf eine hierbei stattfindende Wärmebildung schliessen. Derselbe sagt in seiner Méchanique chimique (Tome II, p. 25):

Les combinaisons formées avec absorption de chaleur exigent toujours pour se produire le concours de quelque énergie étrangère à celle de leurs composants. Aussi ne

se forment-elles guère directement. Dans les cas exceptionels, où elles prennent naissance directement, ces combinaisons réclament le concours de l'une des circonstances suivantes: un agent auxiliaire, tel que la lumière et l'ectricité, ou bien encore et le plus souvent le développement simultané d'une autre combinaison.

Es gehören also die uns interessirenden Phänomene in die Reihe der exothermischen Reactionen, d. h. solcher, die durch eine positive Affinität der Componenten unter Wärmeentwickelung vor sich gehen. Selbstverständlich wird die Umkehr der Reaction nur unter der entsprechenden Wärmeabsorption stattfinden können und daher nur unter Zuhülfenahme auxiliärer Energien (Wärme, Licht, intercurrenter wärmebildenden Reactionen) stattfinden können. So sehen wir einerseits das Indigweiss direct den Luftsauerstoff an sich ziehen, während die umgekehrte Reaction, die Reduction des Indigblau nur schwer und nur dann erfolgt, wenn durch eingeschobene Hilfsreactionen Wärmemengen erzeugt werden, welche den durch die Weissbildung bedingten Wärmeverbrauch übercompensiren.

Entsprechend dem Fundamentalgesetz der Thermochemie, dem der maximalen Wärmeleistung, das darin besteht, dass unter allen möglichen Reactionen gerade die eintritt, welche mit der grössten Wärmetönung verbunden ist, kann man nun den Begriff der Sauerstoffaffinität schärfer, weil exact und zahlenmässig, definiren. Kehren wir zu den uns speciell interessirenden Fragen zurück, so wird nach dem erläuterten Princip unter den küpenbildenden Farbkörpern derjenige die grösste Sauerstoffaffinität besitzen, der beim Uebergang vom Leukokörper in den Farbstoff die grösste Nettowärme entwickelt, oder der bei

umgekehrter Reaetion die grösste Wärmemenge absorbirt. Das Gleiche wie für die Farbkörper gilt nun aueh für die athmenden, d. h. Sauerstoff aufnehmenden Eiweisskörper, indem aueh bei ihnen die dureh die Sauerstoffaufnahme bedingte Wärmetönung das Maass ihrer Affinität repräsentirt. Nun sind, wie ieh früher gezeigt habe, küpenbildende Farbstoffe und athmende Protoplasmen mit einander vergleichbar, und können wir daher ohne weiteres naeh den hier dargelegten Prineipien die Sauerstoffverwandtschaft des einen mit Hülfe des anderen messen. Einige Beispiele dürften vielleicht nieht überflüssig sein, und beginne ich mit dem einfachsten, dem Hämoglobin. Dass sich dann, wenn Hämoglobin in Oxyhämoglobin übergeht, Wärme entwickeln muss, ist naeh dem vorher angeführten ganz klar und schon von Berthelot ausdrücklich hervorgehoben worden. Die Wärmemenge, die bei der Oxydation der Leukoproducte der küpenbildenden Farbstoffe entsteht, muss entsprechend ihren Eigenschaften eine weit höhere sein und ergiebt sich hieraus, dass einerseits ein Leukokörper sich auf Kosten des Oxyhämoglobins zu Farbstoff oxydiren muss, dass aber der umgekehrte Process, die Bildung von Oxyhämoglobin auf Kosten des fertigen Farbstoffs nicht statthaben könne. Es folgt hieraus die von mir vielfach constatirte fundamentale Thatsache, dass küpenbildende Farbstoffe im Blute nur als solehe, nieht aber in redueirter Form kreisen können, und dass selbst im venösen Blute eine Farbreduetion nieht stattfinden könne.

Das lebende Gewebsprotoplasma, das dem Oxyhämoglobin den Sauerstoff entreisst, muss naturgemäss eine höhere Affinität (Bindungswärme) besitzen als dieses, und haben unsere Experimente auch gezeigt, dass in der That

das lebende Protoplasma im Stande ist, einen Theil der küpenbildenden Farbstoffe zu reduciren. Gelangt ein gewisses Pigment, dessen Reduction zum Leukoproduct unter einer bestimmten Wärmeabsorption verläuft, in ein Protoplasma, das sich mit dem Sauerstoff unter einer höheren Wärmetönung verbindet, so folgt nach dem Princip der maximalen Wärmeleistung, dass das Protoplasma den Farbstoff reduciren, z. B. Indophenol in Weiss umwandeln muss. Im Gegensatz hierzu wird ein Farbstoff, dessen Leukoproduct eine der Verbindungswärme des Protoplasmas überlegene Wärmetönung entwickelt, in der Zelle ungeändert verharren; ja es müsste, falls es gelänge, die Leukoverbindung in die betreffenden Zellen einzuführen, dieselbe sich daselbst auf Kosten des Zellprotoplasmas oxydiren. Die von mir verwandten Farbkörper sind in ihrem Sauerstoffverhältniss durchaus nicht gleichartig, indem das Alizarinblau weit schwerer in Weiss überführbar ist, als das Indophenol, d. h. die bei der Oydation des Alizarinweiss entstehende Wärmetönung eine höhere als beim Indophenolweiss ist. Zufälliger Weise repräsentiren diese beiden verwandten Farbstoffe Grenzwerthe, indem mit wenigen Ausnahmen fast alle Protoplasmaarten Indophenol reduciren, Alizarinblau intact lassen. Wir dürfen daher schliessen, dass im Allgemeinen die durch die Sauerstoffaufnahme des Protoplasmas bedingte Wärmetönung zwischen den durch Indophenol und Alizarinblau markirten Grenzwerthen sich bewegt, indem weitaus die überwiegende Zahl der Zellen eine höhere Verbindungswärme als Indophenolweiss, eine geringere als Alizarinweiss besitzt.

Ich brauche auf die Bedeutung dieser Thatsache nicht näher einzugehen. Die zahlenmässige Bestimmung der Wärmetönung bietet für die Farbkörper keine Schwierig-

keiten und sind wir somit auch in die Lage versetzt, die Sauerstoffaffinität des Protoplasmas auf gewisse exact zu bestimmende Grenzwerthe zu beziehen. Es werden diese Bestimmungen sich dem absoluten Werthe um so mehr nähern, je kleiner die calorische Differenz der beiden Augsangskörper, und soll es daher mein Bestreben sein, zwischen Indophenol und Alizarinblau eine möglichst reiche Scala verwendungsfähiger Farbstoffe einzuschalten und hierdurch die physiologisch so wichtigen Grössen, die sich der directen Bestimmung wohl stets entziehen werden, möglichst genau zu fixiren. Auf jeden Fall folgt aus meinen Untersuchungen, dass das Protoplasma der allermeisten Organe eine höhere Oxydationswärme besitzt als Indophenolweiss. Nun besitzt das Indophenol selbst schon eine relativ hohe Sauerstoffaffinität, die es sogar befähigt, in alkalischen Lösungen Natriumnitrit in Ammoniak umzuwandeln. Es muss mithin das Protoplasma der lebenden Gewebe noch in höherem Maasse zu dieser schon ausserordentlich starken Reductionsleistung befähigt sein und muss es mithin eine Sauerstoffaffinität besitzen, von deren Höhe man sich bis jetzt noch nicht die rechte Vorstellung gemacht hat*).

---

*) Dass eingeführtes Natriumnitrit zu einem Theil als solches aus dem Organismus ausgeschieden wird und nicht in toto in Ammoniak umgewandelt, spricht nicht gegen diese Annahme. Man braucht nur anzunehmen — und die Physiologie bietet hierfür viele Beispiele — dass Natriumnitrit wohl in den Zellsaft resp. das Paraplasma, nicht aber in das Protoplasma aller Elemente eintritt. Für eine solche Undurchdringlichkeit mancher Zellmembranen für leicht diffusible Körper sprechen insbesondere Erfahrungen, die Bunge u. A. an rothen Blutscheiben gemacht hat. Nach v. Mehring's Befunden z. B. wird gelöstes Haemoglobin durch rothes Blutlaugensalz sofort in Methaemoglobin umgewandelt, während rothe Blutkörperchen

Ich habe mich im Vorhergehenden bemüht, den Begriff der Sauerstoffaffinität durch den der Oxydationswärme schärfer zu definiren, und kann ich nun, gestützt auf diese Basis, gewisse Protoplasmaprobleme besprechen. Das lebende Protoplasma muss nach Pflüger's Anschauung als ein Riesenmolecül angesehen werden, das, entsprechend seiner Grösse nicht eine einzige, sondern mehrere, wahrscheinlich viele Sauerstoffaffinitäten besitzt. An der Richtigkeit und Nothwendigkeit dieser Annahme kann man, wie ich glaube, kaum noch zweifeln, und habe ich mir nun die Frage vorgelegt, ob die vielfachen oxydationsvermittelnden Orte die gleiche Verwandtschaft, d. h. die gleiche Verbindungswärme, besitzen oder nicht. Ich möchte der Erörterung dieser fundamentalen Frage einige erläuternde Beispiele voranschicken, die ich der Reihe der polybasischen Säuren entlehne. Hier sind die diesbezüglichen Verhältnisse ausserordentlich sorgfältig studirt und will ich hier nur das Verhalten zweier, die Extreme repräsentirenden, dreibasischen Säuren anführen. Die Citronensäure, die drei salzbildende Carboxylgruppen besitzt, entwickelt mit 1 Molecül Natron 12,2 Cal., mit 2 Mol. 24,9, mit 3 Mol. 38,2 Cal. und ergiebt sich hieraus ohne weiteres, dass jede der drei Carboxylgruppen bei der Sättigung die gleiche Wärmemenge entwickelt, d. h. dass jedes der drei Natriumatome mit gleicher Kraft gebunden wird. — Ganz anders verhält sich die Phosphorsäure, die das erste Basenatom wie eine starke Säure, Salpetersäure; das zweite wie

mehrere Stunden in solcher Lösung ungeändert bleiben. Wie kann man diese paradoxe Erscheinung anders erklären, als durch die Annahme, dass die die Diffusion beherrschende Grenzmembran der Blutscheiben für das Salz längere Zeit vollkommen undurchgängig sei?

eine schwache Säure, Kohlensäure, Borsäure und das dritte, mit minimaler Kraft, gleich einem Phenol, bindet*).

Die gleichen Möglichkeiten liegen nun auch für das Protoplasma vor, und muss man sich die Frage vorlegen, ob die vielen Sauerstofforte mit der gleichen Kraft oder mit verschiedener den Sauerstoff anziehen. Die erste Annahme ist wohl, weil sie einen absolut symmetrischen Bau des Protoplasmas voraussetzt, a priori unwahrscheinlich und durch folgende Betrachtung leicht zu widerlegen. Nehmen wir an, dass ein bestimmtes System x Molecule Sauerstoff mit der gleichen Kraft, die durch die Verbindungswärme α repräsentirt wäre, an sich ziehen könne, so wird ein Farbkörper, dessen Reduction eine α überschreitende Wärmeabsorption bedingt, unter keinen Umständen von dem Protoplasma reducirt werden können, indem der Leukokörper durch seine höhere Verbindungswärme befähigt ist, selbst das letzte gebundene Sauerstoffmolecul dem Protoplasma zu entziehen. Es besitzt mithin ein derartiges Protoplasma nur ein bestimmtes Reductionsvermögen, das von der mehr weniger vollständigen Besetzung der Sauerstoffpunkte vollkommen unabhängig ist. Es könnte daher durch eine successive Sauerstoffzehrung, wie eine solche bei der Blutsperre ein-

*) Nachfolgende Uebersicht der Verbindungswärmen eines Moleküls Phosphorsäure lässt diese Verhältnisse deutlich erkennen.

	Natr.	BaO	CaO	SrO
1. Mol.	14,7	15,0	14,8	15,0
2. Mol.	11,6	10,3	9,7	10,3
3. Mol.	7,3	5,0	5,1	4,9

tritt, das Reductionsvermögen keine dem Sauerstoffverlust entsprechende Steigerung erfahren.

Wenn wir nun thatsächlich finden, dass ein bestimmter Farbstoff im Leben von der Zelle nicht, wohl aber bei Sauerstoffmangel reducirt wird; wenn wir sehen, dass die lebende Gehirnzelle Indophenol nicht reducirt, kurze Zeit nach dem Tode aber Indophenol, längere Zeit — nach 10 Minuten — auch Alizarinblau, so kann dieses Wachsen der Reductionsfähigkeit des Protoplasmas nach dem Gesagten nur dadurch erklärt werden, dass die Affinität der verschiedenen Sauerstofforte eine differente, indem im Verlauf der postmortalen Sauerstoffzehrung immer höhere Reductionskräfte zur Geltung kommen.

Stellen wir uns ein solches in all seinen verschiedenartigen Sauerstofforten ungesättigtes System vor und lassen wir hierzu Sauerstoff Molekül für Molekül herantreten, so ergiebt sich ohne weiteres, dass nach dem Gesetz der maximalen Wärmetönung zunächst die Stelle der höchsten Affinität (Wärmetönung), dann successive die von geringerer bis zum Minimalwerth herab besetzt werden. Umgekehrt werden bei der stufenweise fortschreitenden Reduction eines derartigen, gesättigten Systems immer kräftigere Reductionsenergien sich geltend machen, und erklären sich von diesem Raisonnement aus alle bei der Sauerstoffzehrung des Protoplasmas zu beobachtenden Erscheinungen, die im wesentlichen als ein quantitatives und qualitatives Anschwellen des Reductionsvermögens zu bezeichnen sind. Die Annahme von besonderen reductionskräftigen Stoffen, die etwa bei der Sauerstoffzehrung des Protoplasmas entstehen könnten, und die ihrerseits die zu beobachtenden Reductionseffecte erklären

sollten, ist mithin nicht nöthig und vollkommen überflüssig. Nehmen wir an, dass sich bei der Blutsperre im Protoplasma ein solcher sauerstoffgieriger Körper bilde, so ist leicht ersichtlich, dass derselbe nur dann im Protoplasma ungeändert, d. h. unoxydirt bleiben kann, wenn seine Sauerstoffaffinität geringer ist als die des Protoplasmas. Uebrigens ist es auch noch Niemandem gelungen, aus den thierischen Theilen einen solchen fraglichen Körper, der in schwach alkalischer oder saurer Lösung Alizarin reduciren könnte, zu isoliren, und können wir daher getrost von diesem Nothbehelfe absehen und die starke Reductionswirkung, die wir beobachtet haben, ausschliesslich auf das lebende Protoplasma selbst beziehen.

Will man sich nach dem Gesagten eine Vorstellung der Sauerstoffverhältnisse des Protoplasmas bilden, so wird man, wie ich glaube, die Sauerstofforte in drei Zonen eintheilen müssen.

Die erste von ihnen umfasst die Orte der höchsten Sauerstoffaffinität; sie verharrt während der normalen Thätigkeit der Organe stets in gesättigtem Zustande und stellt somit, da sie erst im Nothfall, wenn die Zelle unter Sauerstoffmangel existiren soll, verwandt wird, die Sauerstoffreserve des Protoplasmas dar. Die zweite Gruppe enthält diejenigen Sauerstofforte, die während der normalen Thätigkeit der Zelle functioniren, indem sie hierbei bald oxydirt, bald reducirt werden; die dritte diejenigen, die auch während der normalen Thätigkeit der Zelle stets unbesetzt bleiben, und die daher eine continuirliche Zugkraft auf den

Blutsauerstoff ausüben*). Es folgt aus dieser Definition, dass das functionirende Protoplasma gleichsam ein Janusgesicht besitzen muss, indem es einerseits durch Vermittlung seiner sauerstoffgesättigten Orte bestimmte Verbindungen oxydiren und andere Verbindungen mit Hülfe der ungesättigten Gruppen reduciren kann.

Unter diesen Voraussetzungen, für deren Richtigkeit auch manche von anderer Seite beigebrachte Erfahrungen sprechen, lässt sich nun mit Leichtigkeit der Nachweis erbringen, dass einer der von mir verwandten Farbkörper, das Indophenol, thatsächlich innerhalb des athmenden Protoplasmas gelegen sein muss.

Ich habe im experimentellen Theile geschildert, wie ausserordentlich schnell die indophenolblauen Organe unter dem Einfluss des Sauerstoffmangels, zum Theil auch unter dem Einfluss der Function Weiss bildeten, und habe dies darauf bezogen, dass eben unter diesen Bedingungen die Sauerstoffsättigung des Protoplasmas ab- und damit seine Reductionsfähigkeit zunehme. Allerdings könnte man sich diese Resultate noch in anderer Weise zurechtlegen und meinen, dass das Indophenolkorn ausserhalb des Protoplasmas gelegen sei, und dass bei der Anämie, bei der Thätigkeit vom Protoplasma lösliche Reductionsstoffe gebildet würden, die nach aussen diffundirten und so durch eine

*) Es scheinen bei niederen Thieren bestimmte Schutzvorrichtungen zu bestehen, die die Integrität dieser Gruppen garantiren. Die energische Weise, in welcher der Organismus gegen erhöhte Sauerstoffzufuhr reagirt, dürfte ebenfalls hiermit in Verbindung gebracht werden und liegt die Vermuthung nahe, dass sich die schädigende Wirkung hohen Sauerstoffdrucks darin begründe, dass derselbe eine vollkommene Sättigung aller leistungsfähigen Punkte bewirke, die mit der normalen Zellfunction unvereinbar sei.

Fernwirkung das Indophenol reducirten. Nun sehen wir nach Einführung von Dimethylparaphenylendiamin- und Nitrosodimethylanilin-Naphthol Organverbläuungen auftreten, die durch die Beschränkung auf ganz bestimmte Parenchyme und durch ihr sonstiges Verhalten (Reductionspromptheit) mit der früher erhaltenen übereinstimmen und dürfen wir wohl hieraus schliessen, dass bei den verschiedenen Versuchsbedingungen das Indophenolkorn an demselben Platz der Zellen abgelagert sei. Ist dieses der Fall, so muss dieser Ort der Zellen zu gleicher Zeit die Eigenschaften eines oxydirenden und eines reducirenden Agens in sich vereinigen, wie wir denn ja auch thatsächlich bei den Versuchen mit eventrirten Nieren gefunden haben, dass dieselben ebensowohl aus dem Dimethylanilin, als aus dem Nitrosogemisch Blau bildeten. Ist also der gesuchte Ort der Indophenolablagerung das Protoplasma, so lässt sich diese zwiefache Bildung durch Oxydation und Reduction leicht durch die oben erwähnte Doppelnatur der lebenden Zellsubstanz erklären; dagegen ist es nicht möglich, diese sich im Princip gegenüberstehenden Synthesen auf das Paraplasma, d. h. eine nicht eigentlich lebende Substanz zu beziehen. Wollten wir dieses thun, so müssten wir annehmen, dass im Paraplasma zu gleicher Zeit Verbindungen, die ihren Sauerstoff leicht abgeben und daher oxydiren, und solche, die eine grosse Sauerstoffaffinität hätten und daher reductionskräftig wären, nebeneinander existirten. Eine solche Annahme hat beim Paraplasma, das ja eine Art Zellsaft darstellt, etwas sehr gezwungenes, da man nicht recht einsieht, warum dann die beiden Substanzen sich nicht unter einander compensirten, in der Art, dass nur die eine, im Ueberschuss befindliche zur thatsächlichen Gel-

tung gelangte. Es ergiebt mithin die Deutung meiner Befunde mit grosser Wahrscheinlichkeit, dass es re vera das Protoplasma selbst ist, in dem das Indophenolkorn bei den verschiedenen Versuchsmethoden sich ablagert und dürfen daher wir mit vollem Recht annehmen, dass das Verhalten des intracellulären Indophenols den directen Maassstab für die wechselnde Reductionsfähigkeit des Protoplasmas abgebe.

B. Allgemeines über vitales und postmortales Reductionsvermögen.

Aus den im experimentellen Theil niedergelegten Beobachtungen ergiebt sich, dass alle Organe des Körpers, selbst die meistbegünstigten, reductionskräftig, d. h. nicht in allen ihren Affinitäten mit Sauerstoff gesättigt sind. Andererseits erhalten naturgemäss alle Parenchyme so viel Sauerstoff, als sie zur Ausübung ihrer Functionen brauchen und ist daher vom biologischen Standpunkte die Sauerstoffversorgung eine vollkommene. Es erhellt daraus die fundamentale Thatsache, dass zwischen physiologischer und absoluter Sättigung streng zu scheiden sei, indem niemals diese beiden Werthe coincidiren. Vom praktischen Standpunkt können wir die Parenchyme des Organismus in drei Hauptgruppen eintheilen, nämlich 1) in solche von hoher Sauerstoffsättigung, in denen Indophenolblau erhalten bleibt, 2) in solche, die zwar Indophenol-, nicht aber Alizarinblau reduciren und 3) in Stellen der höchsten Sauerstoffavidität, die Alizarinweiss bilden.

Zur ersten, best versorgten Gruppe gehören die graue Substanz des Nervensystems, das Herz und bestimmte

Abschnitte der Körpermusculatur sowie die Nierenrinde. Die Vortheile, die eine gute Sauerstoffversorgung für die Leistungsfähigkeit der Organe bieten muss, sind so in die Augen springend, dass man eine solche für die beiden Centralherde des Lebens — Herz und Hirn — a priori fordern musste. In höchstem Grade auffällig war es dagegen, dass unter den Körpermuskeln nur eine kleine, functionell oder örtlich gut begrenzte Gruppe sich einer maximalen Sauerstoffsättigung zu erfreuen hat, und dürfte es eine dankbare Aufgabe sein, die Leistungsfähigkeit dieser Muskeln einer speciellen und vergleichenden Untersuchung zu unterziehen. Alle Thatsachen weisen darauf hin, dass die Stellen der maximalen Sauerstoffsättigung auch den Sitz des intensivsten Lebensprocesses darstellen, und möchte ich in dieser Beziehung daran erinnern, wie prompt in all diesen Organen unter dem Einfluss der Sauerstoffsperre, ja schon der Function Weissbildung eintritt. Auch dürfen wir nicht zweifeln, dass an ebendenselben Orten, in denen der Sauerstoff am lockersten gebunden und naturgemäss am leichtesten abgegeben wird, die Oxydationsvorgänge am intensivsten und extensivsten erfolgen, und brauche ich zum Beweise nur anzuführen, dass ausschliesslich an diesen Orten die Oxydation des Diamin-Naphthols zu Indophenol vor sich geht.

Die 2. Gruppe enthält das Gros der Körperparenchyme, indem ihr die überwiegende Masse der Körpermusculatur, die glatte Musculatur, fast die Gesammtheit der Drüsenparenchyme, sowie des Bindegewebssystems zuzurechnen ist. Auf die Bedeutsamkeit der Thatsachen, dass die überwiegende Masse der functionirenden Bestandtheile des Organismus bis zu einem hohem Grade sauerstoffungesättigt

ist, werde ich noch mehrfach zurückzukommen Gelegenheit haben.

Zu der 3. Reihe gehören relativ wenige Organe, indem nur die Lunge, die Leber, die Harder'sche Drüse, das Fettgewebe, event. noch die Magenschleimhaut und Abschnitte der Darmmusculatur ihr beizurechnen sind. Es ist die Reductionskraft, die an allen diesen Orten schon intra vitam et functionem zur Geltung kommt, eine ganz eminente, und kann man nicht zweifeln, dass die genannten Organe die Stellen repräsentiren, die vorwiegend energischen Reductionsleistungen gewidmet sind*).

Nachdem ich mich mit der Sauerstoffaffinität der lebenden, normal functionirenden Zelle beschäftigt habe, möchte ich auch noch die Bestimmung der maximalen Sauerstoffverwandtschaft, deren der Leistungskern fähig, in den Kreis meiner Betrachtungen ziehen. Es entspricht, wie aus dem schon früher Gesagten ersichtlich, dieser Maximalwerth der Sauerstoffaffinität, resp. der Oxydationswärme, welche dem ersten besetzungsfähigen Sauerstofforte des Leistungskernes zukommt. Es können diese Untersuchungen entsprechend der Definition nur an einem ad maximum reducirten Protoplasma vorgenommen werden, und sind wir daher gezwungen, unter Bedingungen, die solche hervorrufen, d. h. unter hochgradig anormalen zu arbeiten. Von den zum gewünschten Ziele führenden Wegen kommen insbesondere zwei in Betracht, nämlich die postmortale Sauerstoffzehrung und die temporäre Anämie. Keine dieser Methoden ist geeignet, an und für sich die absolut

*) Die Verhältnisse der Nierenrinde, die zu gleicher Zeit der 1. und 3. Gruppe zuzurechnen ist, werde ich in einem späteren Abschnitte, der sich mit den Drüsenfunctionen beschäftigt, eingehender zu besprechen haben.

richtigen Resultate zu liefern und dürfen wir solche höchstens da erwarten, wo wir durch Combinationen die jeder von ihnen anhaftenden Fehlerquellen ausschliessen können.

Die Methode der postmortalen Sauerstoffzehrung, die den Vorzug hat, mühelos an jedem Organe angewandt zu werden, krankt an dem Umstande, dass es im Allgemeinen nicht möglich ist, den Zeitpunkt des Absterbens mit Genauigkeit zu fixiren. Auf diesen Umstand kommt es aber hier am meisten an, da wir nicht die Reductionskräfte des verwesenden, sondern eben den Grenzwerth des gerade noch lebensfähigen Protoplasmas bestimmen wollen. Aus der Definition, die wir vom Leistungskern gegeben haben, ist ersichtlich, dass das Protoplasma, um lebensfähig zu bleiben, nur bis zu einem bestimmten Punkte, der durch die Zahl der functionirenden Sauerstofforte bestimmt ist, reducirt werden kann. Ist diese Grenze erreicht, so tritt bei Andauer des Sauerstoffmangels und unter dem Einfluss der hierdurch bedingten hohen Spannungen ein Ausgleich auf Kosten des Leistungskerns, ein Zerfall desselben, d. h. Zelltod ein. Ich meine daher, dass an die vollkommene Reduction des Protoplasmas sich unter normalen Verhältnissen unmittelbar der Zerfall desselben anschliessen muss. Vielleicht könnte man die Versuche Pflüger's hiergegen anführen, der durch Sauerstoffmangel scheintodt gemachte Frösche auch nach längerer Zeit wieder zu neuem Leben erwachen sah. Es ist hiergegenzu bemerken, dass Pflüger mit vollem Bewusstsein „um Selbstzersetzung zu verhindern“ die Frösche durch Eis auf 0^0 brachte, d. h. auf eine Temperatur, die erfahrungsgemäss die meisten chemischen Umsetzungen verlangsamt, viele überhaupt hintanhält.

Es ist daher leicht ersichtlich, dass die Bestimmung der maximalen Reductionskraft, die wir durch die Farbenreaction messen wollen, nur unter Berücksichtigung der zeitlichen Momente des Absterbens möglich ist, d. h. nur an Organen, bei denen eben dieser Zeitpunkt bekannt. Leider ist diese Vorfrage nicht durch eine allgemein giltige Methode zu erledigen; wenn wir auch für gewisse Elemente, z. B. für Deckepithel und Bindegewebe durch Transplantations-, für die rothen Blutscheiben durch Transfusionsversuche, für die Leukocythen durch den Nachweis der Locomotion die Lebensdauer annähernd bestimmen können, so fehlt dennoch für das Gros der Organe noch immer die richtige Methode, und hat auch hier der Weg der temporären Anämie nur für wenige Systeme — Muskel, Heidelberg; Niere, Litten; Lendengrau, Brieger und Ehrlich — definitiven Aufschluss verschaffen können.

Es dürfte daher bei diesem ungenügenden Stande unserer Kenntnisse die Reserve, die ich mir bei Verwerthung meiner Befunde auferlege, leicht verständlich sein, und bescheide ich mich daher vorläufig, darauf hinzudeuten, dass die maximale Reduction in hohem Grade von der Thierspecies abhängig ist. Am schärfsten tritt dies Gesetz hervor beim Gehirn, indem hier die Reduction des Alizarinblaus relativ schnell beim Kaninchen, weit langsamer bei der Katze, noch viel später bei der Taube, und wohl hier erst nach Eintritt des localen Todes auftritt. Ebenso dürfte der Einfluss, den functionelle Zustände auf die Schnelligkeit des Reductionseintrittes ausüben, ein specielles Interesse verdienen und verweise ich in dieser Beziehung auf die Thatsachen, die ich im experimentellen Theile niedergelegt.

C. Pflüger's Anschauungen. Erschwerungen der Sauerstoffdiffusion.

Es ist wohl nicht überflüssig, wenn ich nun, nachdem ich die von mir gewonnenen Anschauungen klargelegt, auf den Standpunkt, den Pflüger in seinen grundlegenden Untersuchungen eingenommen hat, des näheren eingehe, da nur auf diesem Wege die Differenzpunkte klar hervortreten können. In seiner berühmten Abhandlung „Ueber die physiologische Verbrennung in den lebendigen Organismen" sagt Pflüger S. 354: „Wie viel Sauerstoff verbraucht werden kann, das hängt einmal davon ab, wie viel Sauerstoff bindende Affinitäten in der Zeiteinheit in dem Muskel erzeugt werden, allgemeiner gesagt, wie viel Sauerstoff ein Quantum Körpersubstanz in der Zeiteinheit binden kann (! sic). Das wird oder kann doch eine bestimmte Grenze haben. Wenn, was wenigstens als im höchsten Grade wahrscheinlich angesehen werden darf, eine solche Grenze existirt, so wird von dem Moment ab, wo der verbrennenden Substanz so viel Sauerstoff zugeführt wird, als sie in maximo in der Zeiteinheit fest binden kann, jede weitere Vermehrung des Sauerstoffs von gar keiner Bedeutung mehr für die Intensität der Oxydation sein . . ." „Vom Standpunkt einer berechtigten Teleologie scheint es nun offenbar a priori wahrscheinlich, ja nothwendig, dass diejenigen Bedingungen im Körper hergestellt sind, welche ausreichen, um das Sauerstoffbedürfniss wirklich zu befriedigen. Es ist also a priori anzunehmen, dass den Geweben immer etwas mehr Sauerstoff geboten ist, als sie in der Zeiteinheit brauchen

(! sic). Es scheint dies sogar dadurch bewiesen zu werden, dass, wenn plötzlich, wie bei einer Muskelzuckung, ein höheres Sauerstoffbedürfniss auftritt, auch diesem durch Vermehrung des Verbrauchs an Sauerstoff genügt werden kann."

„Ganz anders stellt sich das Gesetz, wenn in der Zeiteinheit durch den Diffusionsstrom den Geweben weniger Sauerstoff geliefert wird, als zur Befriedigung der in der Zeiteinheit sich bildenden Affinitäten nothwendig ist."

Auch aus anderen Stellen seines Aufsatzes erhellt, dass Pflüger in der That eine vollkommene Sättigung der Sauerstoffaffinitäten des Protoplasmas annimmt; sonst könnte er unmöglich von einem Partiardruck innerhalb der Zellen sprechen, da ein solcher eben nur dann existiren kann, wenn die den Sauerstoff chemisch bindenden Orte der Protoplasmen vollkommen gesättigt sind.

Aus meinen vorher niedergelegten Erörterungen geht hervor, dass ich diese Anschauungen Pflüger's in ihrer Allgemeinheit durchaus nicht acceptiren, ja sie nicht einmal für die wenigen, meistbegünstigten Organe, Herz und Gehirn, annehmen kann. Ich habe bewiesen, dass die Zellen des Gesammtorganismus durchaus nicht mit Sauerstoff gesättigt sind, sondern dass in der überwiegenden Mehrzahl von ihnen noch Affinitäten von höchster Sauerstoffgier ungesättigt sind. Diese Differenzen des beiderseitigen Standpunktes begründen sich darin, dass Pflüger einem der hierbei massgebenden Factoren, den ich im Interesse der Sache einer eingehenden Betrachtung unterziehen möchte, nicht Rechnung getragen, ja ihn überhaupt nicht in den Kreis seiner Betrachtung gezogen hat. Pflüger's Anschauungen würden in ihrer Allgemeinheit berechtigt sein, wenn das athmende Protoplasma unmittelbar an die

Sauerstoff spendenden Blutkörperchen grenzte oder von ihnen durch eine der Diffusion keinen oder nur einen minimalen Widerstand entgegensetzende Zwischenschicht getrennt wäre, nicht mehr aber, wenn dieser Widerstand bedeutende oder gar hohe Werthe erreichte*). In der That ist ohne weiteres ersichtlich, dass die Menge des thatsächlich den Zellen zuströmenden Sauerstoffs von 3 Factoren abhängt:

1) Von der Zugkraft des Protoplasmas;

2) von der Grösse der Diffusionsfläche und

3) von dem Widerstande, welchen die Zwischenschichten der Sauerstoffdiffusion entgegensetzen.

Denkt man sich, um ein einfaches Beispiel anzuführen, eine Reihe von Eisenröhren gleichen Durchmessers, die mit einem Vacuumapparat verbunden sind, von der Luft durch verschiedenartige Grenzflächen abgeschlossen, so wird in der Zeiteinheit in diejenige Röhre die absolut grösste Sauer-

*) Thatsächlich scheint Pflüger solches anzunehmen, da er in seiner ersten Abhandlung über „Diffusion des Sauerstoffs, Ort und Gesetze der Oxydationsprocesse etc." äussert: „Wenn, wie die Thatsachen der Lungendiffusion klar beweisen, eine so ausserordentlich niedrige Triebkraft in so kurzer Zeit auf dem Wege der Diffusion eine so grosse Sauerstoffmenge durch die Wand der Capillaren schafft, so ist es klar, dass jede kleine Variation des äusserst geringen Partiardrucks des Sauerstoffs in den Geweben einen ganz gewaltigen Einfluss auf die Geschwindigkeit des Sauerstoffstromes ausübt. Nur vermöge der ausserordentlichen Niedrigkeit der Triebkraft, welche für die Diffusion des Sauerstoffs ausreicht, regulirt das Gewebe, ich sage, regulirt die thierische Zelle selbst so fein und leicht die Intensität des Sauerstoffstromes. Denn sobald das Gewebe in der Zeiteinheit in Folge gesteigerter Lebensthätigkeit mehr Sauerstoff braucht, also den Partiardruck des Sauerstoffs in sich, wenn auch nur sehr wenig (vielleicht unnachweisbar für unsere Methoden) herabsetzt, wächst der Diffusionsstrom sofort gewaltig, denn die kleine Variation ist ein grosser Theil des kleinen Ganzen."

stoffmenge dringen, deren Membran der Sauerstoffdiffusion den geringsten Widerstand entgegensetzt. Es wird mithin — falls alle Membranen aus demselben diffusionsfähigen Material — mit Zunahme der Dicke der Durchtritt immer mehr beschränkt, ja bei einem gewissen Grade gleich Null werden müssen. Aus meinen Beobachtungen, die zeigen, dass trotz einer beständigen maximalen Affinität des Zellprotoplasmas, trotz der leichten Dissociationsfähigkeit des Oxy-Hämoglobins die meisten Zellen stets in dem gleichen Zustande hochgradiger Sauerstoffunsättigung beharren, geht mit Evidenz hervor, dass die zwischen Protoplasma und Blut interponirten Schichten eine hochgradige Dämpfung der Sauerstoffdiffusion bewirken müssen.

Es kann eine solche Annahme nicht Wunder nehmen, wenn wir, gestützt auf anatomische Daten, überlegen, welch vielfaches und verschiedenartiges Material zwischen dem Oxyhämoglobin und dem eigentlichen Protoplasma gelegen ist, das der zur Zelle strebende Sauerstoff zunächst durchwandern muss. Betrachten wir z. B. das Verhalten der acinösen Drüsen, so sehen wir, dass der von den Blutkörperchen ausstrahlende Sauerstoff zunächst die Gefässwand, dann ein dünnes bindegewebiges Stroma, weiterhin einen den Acinus schalenförmig umgebenden Lymphraum und zuletzt noch die Membrana propria durchwandern muss, ehe er überhaupt zur Zelle gelangt. Nun ist Zelle und Protoplasma durchaus noch nicht identisch, und werde ich später nachzuweisen suchen, dass der eintretende Sauerstoff zuerst die mehr indifferenten Territorien des Zellenleibes, das Paraplasma, durchwandern muss, ehe er zu dem eigentlichen athmenden Leistungskern gelangt.

Von diesen verschiedenen Bedingungen möchte ich nur die zwei, welche das hauptsächliche Interesse bieten, einer kurzen Besprechung unterziehen, nämlich die Function eines Lymphspaltes, sowie die des Paraplasmas.

Die Bedeutsamkeit eines in die Diffusionsrichtung eingeschobenen Lymphspaltes ergiebt sich daraus, dass ceteris paribus derselbe die Sauerstoffdiffusion um so mehr beeinträchtigen muss,

1) je dicker die Schicht, 2) je weniger sauerstoffgesättigt das Serum, und 3) je schneller die Lymphcirculation.

Es können diese 3 Momente sich mit einander ganz verschiedenfältig combiniren, und es können so differente, von der Function abhängige Zustände des Drüsenparenchyms schon allein durch Vermittelung eines Lymphspalts die Diffusionsbedingungen in weitgehender Weise ändern, ja es können durch Superposition aller 3 Momente, wie sie vielleicht bei gewissen Formen des Drüsenödems vorkommt, ganz hochgradige Erschwerungen der Sauerstoffdiffusion gesetzt werden.

Einen anderen Modus der Diffusionserschwerung, an der insbesondere das Paraplasma betheiligt ist, finden wir bei der Leber, die bei Fütterung eine solche Zunahme ihres (nun glycogenreichen) Paraplasma erleidet, dass hierdurch eine hochgradige Compression der Blutgefässe bewirkt wird. An und für sich führt die Verengerung der Blutgefässe zunächst eine entsprechende Verkleinerung der der Einzelzelle zur Verfügung stehenden Sauerstoff-spendenden Fläche herbei, die eine entsprechende Verringerung der Sauerstoffzufuhr bedingt. Ausserdem wird durch die so hochgradige Zunahme des Paraplasmas der vom Sauerstoff zu durchwandernde Weg verlängert, d. h. eine Erschwerung der Sauerstoffdiffu-

sion bewirkt, zu der vielleicht die von mir mit Sicherheit constatirte Membranbildung der Zelle noch ein Weiteres beiträgt. Es geht daraus hervor, dass das Protoplasma der Leberzellen durch die Zunahme des Paraplasmas nach allen Richtungen hin eine Erschwerung seiner Sauerstoffaufnahme erleidet, und darf man, da eine Erhöhung der chemischen Zugkraft des Protoplasmas der an und für sich höchst reductionsfähigen Leberzelle gar nicht möglich ist, nicht daran zweifeln, dass die Futterleber weniger Sauerstoff erhält, als die Hungerleber.

Aus all diesen Beispielen dürfte die wichtige und nicht zu vernachlässigende Rolle erhellen, welche der durch die Zwischenschichten bedingten Dämpfung der Sauerstoffdiffusion zukommt, indem gerade sie es bedingt, dass die Mehrzahl der Körperparenchyme in so ungenügendem Masse sauerstoffgesättigt sind. Die bessere Sauerstoffsättigung von Gehirn und Herz u. s. w. dürfte auf entgegengesetzten Verhältnissen basiren, indem dieselbe nicht ausschliesslich auf der durch die Capillarentwicklung bedingten Vergrösserung der Respirationsfläche beruhen kann, sondern es nothwendig erscheint, noch einen zweiten Factor, nämlich eine möglichste Herabsetzung der Diffusionsdämpfung anzunehmen.

Noch eines anderen Umstandes möchte ich gedenken, bei dem die principiellen Unterschiede zwischen Pflüger's Anschauungen und den meinigen hervortreten, da er mir Gelegenheit giebt, auf einige weitere, noch nicht berührte Fragen einzugehen. In seinem Aufsatz „über Diffusion des Sauerstoffs, Ort und Gesetze des Diffusionsprocesses etc." sagt Pflüger: „Eine Flüssigkeit des Körpers, die absolut frei von Sauerstoff ist, muss diesen Körper bindende Stoffe enthalten. Denn Sauerstoff muss

überall im Körper sein, wo Leben ist, und Leben ist überall.“ Es wirft auch diese Aeusserung ein helles Licht auf die Vorstellung, die sich Pflüger von der Sauerstoffbindung innerhalb der Gewebe macht. Sollen in der That alle Flüssigkeiten des Körpers theoretisch sauerstoffhaltig sein, so müssen die Gewebe, in specie die Zellen, da sie den Sauerstoff in einer nicht dissociationsfähigen Form binden, freien, d. h. übersehüssigen Sauerstoff enthalten.

Es ist ersichtlich, dass meine Versuchsergebnisse mich zu ganz anderen Annahmen führen müssen. Ich habe gezeigt, dass fast die Gesammtheit der Zellen Indophenolblau zu Weiss reducirt, d. h. zu einer Verbindung, die unter Farbbildung indifferente Sauerstoffmolecüle momentan absorbirt. Die Sauerstoffaffinität des Protoplasmas ist aber noch höher und kann daher von einer Sauerstoffspannung innerhalb des Protoplasmas, wie eine solche Pflüger vorgeschwebt hat, gar nicht die Rede sein. Ebenso, wie die passend gemischte, alkalische Pyrogalluslösung, keinen freien Sauerstoff enthalten, nie einen Null überschreitenden Partiardruck besitzen kann, ebenso wenig kann solches in einem Indophenolweiss-bildendem Protoplasma statthaben.

Ich komme daher auch in Betreff der Körpersecrete zu einem, den Pflüger'schen Anschauungen entgegengesetzten Schluss, indem ich aus dem von mir gefundenen absoluten Absorptionsvermögen des Protoplasmas ein Sauerstoff-freies Secret ableiten muss. Dass das von mir theoretisch geforderte Freibleiben thatsächlich in einem grossen Theile der Secrete nicht existirt, begründet sich in eigenthümlichen, anatomischen Anordnungen, die ich speciell bei dem Drüsensystem auseinandersetzen werde.

D. Betrachtungen über die Constitution der Sauerstofforte und den Wechsel ihrer Function. Automatische Regulation des Sauerstoffbedarfs.

Ich komme nunmehr an einen Punkt, wo ich die heikle Frage der Sauerstoffbindung im Protoplasma nicht mehr umgehen kann. Ich beginne diese Betrachtung mit der Vergleichung der Sauerstoffbindung zwischen Hämoglobin und Protoplasma. Das Hämoglobin verbindet sich, wie allgemein bekannt, mit dem Sauerstoff zu einer lockeren Verbindung, die schon unter Druckerniedrigung in ihre beiden Componenten zerfällt. In ganz anderer Weise muss der Sauerstoff auf das Protoplasma wirken, und kann von einem dem Oxyhämomoglobin entsprechenden Sauerstoffprotoplasma schlechterdings nicht die Rede sein. Beweist dies doch schon die vor mehr als 30 Jahren von Liebig gefundene Thatsache, dass der ausgeschnittene Froschmuskel auch im Vacuum arbeitet und Kohlensäure producirt. Wenn wir mithin eine lockere, dissociationsfähige Doppelverbindung von Sauerstoff und Protoplasma nicht annehmen können, so müssen wir eben folgern, dass das zutretende Sauerstoffmolekül fester gebunden ist, oder mit anderen Worten, dass die Sauerstoffaufnahme des Protoplasmas einen wahren Oxydationsvorgang darstellt. Es könnte ein solcher — und die Umwandlung von Aldehyden in die betreffenden Säuren liefert ein Beispiel — durch einfache Addition von Sauerstoff erfolgen. Wahrscheinlich gilt jedoch hierfür ein anderer Modus, der dem bei der Oxydation reducirter Farbstoffe statthabenden Vorgange entspricht. Wir haben gezeigt, dass diese in ihren Sauerstoffverhältnissen die grösste Uebereinstimmung mit dem

Protoplasma zeigen; wir haben, hierauf gestützt, die Sauerstoffverwandtschaft des Protoplasmas bestimmen können; es dürfte daher gestattet sein, den gleichen Ablauf der Erscheinungen auf die gleiche chemische Ursache zurückzuführen.

Wenn Indigweiss mit freiem Sauerstoff in Berührung kommt, so erfolgt die Bildung von Indigblau nicht durch Anlagerung von Sauerstoff, sondern dadurch, dass dieser dem Indigweiss Wasserstoff entzieht und Wasser bildet. Es entspricht mithin die Indigblaubildung vollkommen der Oxydation des Hydrochinon zu Chinon, die bekanntlich nach folgendem Schema erfolgt:

$$C_6H_4(OH)_2 + O = C_6H_4O_2 + H_2O.$$

Das entstandene Chinon stellt einen Körper dar, der unter Rückbildung zu Hydrochinon energische Oxydationswirkung entfalten kann, indem er z. B. schweflige Säure zu H_2SO_4 oxydirt, d. h. eine Leistung bedingt, die der indifferente Sauerstoff an und für sich nicht effectuiren kann. Noch ausgesprochener ist diese eminente Oxydationsfähigkeit bei den chlorirten Chinonen, die wegen des glatten Reactionsverlaufs ausgedehnte technische Verwerthung gefunden haben.

An der Hand dieses Beispieles denke ich das, was ich früher als Sauerstoffort des Protoplasmas bezeichnet habe, näher präcisiren zu können. Man könnte sich jeden Sauerstoffort des Protoplasmas analog constituirt denken und ihm zwei conjugirte Gruppen zuschreiben, die sich bei der Oxydation durch Wasserstoffentziehung unter einander binden, bei der Reduction wieder öffnen*). Eine solche An-

*) Wie mannigfaltig und verschiedenartig construirt derartig functionirende Gruppen sein können, beweist insbesondere das Studium der küpen-

nahme würde alle am Protoplasma zu beobachtenden Erscheinungen ungezwungen erklären lassen; insbesondere auch die continuirliche Thätigkeit, die durch einen steten Wechsel von Reduction und Oxydation, richtiger Wasserstoffaufnahme und Wasserstoffabgabe, bedingt ist*). Ebenso würde hierdurch sich die paradoxe Thatsache erklären lassen, dass das Protoplasma trotz der organischen Bindung energischer oxydirt als der freie Sauerstoff. Vom Chinon, das ich als Typus aufgestellt, habe ich solcherlei schon ausgeführt, und dürfen wir die hier gemachten Erfahrungen wohl auch auf das Protoplasma übertragen und ihm diejenige Rolle zuschreiben, die Berthelot wohl nicht mit Recht den nur als Sauerstoffträgern dienenden Blutscheiben zuspricht, wenn er sagt: „Voilà comment l'oxygène libre entre dans un cycle de transformations actives, sous l'influence d'une petite quantité de bioxyde d'azote, sans cesse oxydé, puis régénéré; mais en vertu de réactions, qui sont toutes exothermiques. Les globules du sang, en fixant l'oxygène sur l'hémoglobine, qui les constitue, non sans dégagement de chaleur, paraissen jouer dans l'économie humaine un rôle analogue à celui du

---

bildenden Farbstoffe. In der That erfolgt hier die Entfärbung, die Reductionsmittel hervorrufen, in den meisten Fällen dadurch, dass die chromatophore Gruppe, d. h. die Gruppe, die nach Witt den Farbcharakter bedingt, durch Eintritt von Wasserstoffmolekülen eine Zusammenhangslockerung, die bis zur vollkommenen Trennung gehen kann, erleidet. Einen Beleg dieser finden wir z. B. bei den Azokörpern, in denen durch schwache Reductionsmittel die N—N-Gruppe in die NH—NH-Gruppe übergeht.

*) Im Gegensatz hierzu scheint Pflüger einen Eintritt des Sauerstoffs ins Protoplasma anzunehmen, da er allerorts vom intramolecularen Sauerstoff und dessen Verwendung spricht. Selbstverständlich kann ich diese — sonst sehr bequeme — Bezeichnungsweise im Sinne meiner Anschauungsweise nicht gelten lassen.

bioxyde d'azote dans l'expérience précédente; c'est à dire, qu'ils transmettent incessament l'oxygène de l'air à des principes, qui s'oxyderaient mal ou irrégulièrement par voie directe, mais qui s'oxydent plus nettement aux dépens de l'hémoglobine, avec un nouveau dégagement de chaleur."

Ich kann diesen Abschnitt nicht verlassen, ohne noch einen Gesichtspunkt zu erläutern, dessen Wichtigkeit für den Lebensvorgang ohne Weiteres einleuchtet; ich meine die Frage, warum in dem einen Moment der Oxydationsort Wasserstoff aufnimmt, in einem anderen ihn wieder abgiebt. Ich glaube, dass wir auch in dieser Frage am Besten von dem Verhalten der küpenbildenden Farbstoffe ausgehen werden, und werde ich die Verhältnisse zunächst am Indophenolweiss, dessen Beziehungen zu den Körperparenchymen ich ja eingehend geschildert, exemplificiren. Das Indophenolweiss besitzt in alkalischer Lösung eine lebhafte Verwandtschaft zum Sauerstoff, die durch neutrale Reaction schon beträchtlich herabgemindert, durch freie Säure vollkommen aufgehoben ist. Im Gegensatz hierzu erfolgt die Reduction des Indophenolblau bei gewöhnlicher Temperatur ausnehmend leicht in saurer Lösung, indem schweflige Säure, Bisulfite, Zinnchlorür etc. dasselbe sofort in Weiss umwandeln. Versetzen wir also Indophenolblau mit schwefliger Säure, so tritt, indem eine entsprechende Menge H_2SO_4 sich bildet, Weissbildung ein. Alkalisiren wir nun die Lösung, so regenerirt sich auf Kosten des Luftsauerstoffs Indophenolblau, das bei erneutem Ansäuern wiederum unter Bildung von H_2SO_4 reducirt wird, bis schliesslich die gesammte Menge des H_2SO_3 in H_2SO_4 umgewandelt ist.

Wir finden also an diesem Beispiel, dass bei diesem

Vorgang theoretisch eine geringe Menge Indophenol grosse Quantitäten H_2SO_3 oxydiren kann, und sehen wir, dass die Fixation des Luftsauerstoffes bei alkalischer, der Verbrauch des fixirten bei saurer Reaction stattfindet. Nach diesem Schema können wir uns auch die alternirende Function der Oxydationsorte leicht zurechtlegen.

Nehmen wir an, dass das Protoplasma während seiner Thätigkeit bald von alkalischer, bald von saurer Flüssigkeit umspült werde, so können wir ohne Schwierigkeit annehmen, dass wir die Schöpfung des Sauerstoffes in die Phase der Alkalescenz, die des Verbrauchs in die Phase der Säuerung, resp. Herabminderung der Alkalescenz zu verlegen haben. Wir würden daher, ohne irgend welche Lebensäusserung unbekannter Natur anzunehmen, das continuirliche Balanciren zwischen beiden entgegenstehenden Functionen, welches eben das Leben bedingt, ungezwungen auf regelmässig und cyklisch verlaufende Alkalescenzänderungen zurückführen. Wenn man bedenkt, dass die durch die Verbrennung entstehenden Producte, insbesondere die hierbei entstehende CO_2 jeweilig eine saure Reaktion hervorrufen können, die unter dem Einfluss der Blutalkalescenz wieder in die normale Alkalescenz zurückkehrt, wird man sich leicht eine Art Selbststeuerung des Protoplasmas vorstellen können.

Setzen wir den Fall, dass in einer alkalisch reagirenden Normalzelle eine gewisse, hohe Anzahl ungesättigter Sauerstoffaffinitäten vorhanden sei, so werden die andringenden Sauerstoffmoleküle zunächst die Orte von höchster Sauerstoffaffinität, dann absteigend die von minderer sättigen. Je weiter herab sich die Sättigung erstreckt, desto lockerer wird der Sauerstoff gebunden, desto leichter wird er abgegeben werden. Es wird also schliesslich ein

Punkt kommen, wo der Sauerstoff so lose gebunden ist, dass er in einem gegebenen Moment unter den nun herrschenden Bedingungen irgend welche Seitenketten oxydiren, Kohlensäure bilden kann. Ist dieser Punkt erreicht, so beginnt die Phase der Säuerung, in der, wie schon erwähnt, die eigentliche Verbrennung stattfindet. Selbstverständlich dauert diese so lange, bis bei der immer fortschreitenden Reduction der Sauerstofforte des Protoplasmas die Orte erreicht werden, die den Sauerstoff so fest binden, dass sie ihn nicht mehr unter den herrschenden Bedingungen an die vorhandenen verbrennbaren Seitenketten abgeben. Mit diesem Moment hört natürlich die Säurebildung im Protoplasma auf und beginnt unter dem Einfluss des alkalischen Blutes sich wiederum alkalische Reaction einzustellen. Damit beginnt der Process der Sauerstoffaufnahme von Neuem.

Um Missverständnisse zu vermeiden, möchte ich gleich hervorheben, dass die Grösse der vitalen Reaktionsschwankung in den differenten Organen eine verschiedene sein muss, und dass in manchen von ihnen es vielleicht gar nicht zu einer directen Säuerung, sondern nur zu einer mehr, weniger bedeutenden Herabsetzung der Alkalescenz kommen wird. Ich möchte daher meine diesbezüglichen Ansichten über die physiologische Regulation im Allgemeinen so präcisiren, dass die höheren Alkalescenzgrade die Sauerstoffschöpfung, die niederen den eigentlichen Verbrennungsvorgang begünstigen resp. bedingen.

Wenn ich hier, gestützt auf chemische Analogien, eine Theorie der physiologischen Verbrennung aufgestellt habe, so bin ich mir wohl bewusst, dass der experimentelle Nachweis dieser Theorie auf fast unüberwindliche Hinder-

nisse stossen muss. In der That handelt es sich hier um Vorgänge des normalen Zellenlebens, deren chemische Analyse in einer wirklich genauen Weise nie möglich sein wird. Dennoch habe ich mich bemüht, wenigstens einen der hierbei in Betracht kommenden Faktoren durch das Experiment schärfer zu präcisiren.

Erfolgt in der That der Verbrauch des Sauerstoffes während der Phase der Säuerung, so steht zu erwarten, dass die Reduction erst mit oder nach Eintritt der Säuerung eintrete. Ich habe daher gleichzeitig mit dem Indophenol einen zweiten Farbkörper, das Alizarinnatrium, eingeführt, da dieses nach den Beobachtungen von Lieberkühn und Edinger einen ausgezeichneten Indicator der Alcalescenzverhältnisse abgiebt und habe ich aus leicht verständlichen Gründen die Hirnrinde als Beobachtungsterrain gewählt. Bei einem derartig vorbereiteten Thiere habe ich nun an der blossgelegten Hirnrinde zuerst die Farbe des Alizarin-Violett, dann die des Indophenolblau schwinden sehen und glaube ich durch diesen Versuch bewiesen zu haben, dass in der That die Verwendung des Sauerstoffes während der Phase der Säuerung erfolgt.

E. Ueber die functionelle Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs.

Es ist eine sicher festgestellte Thatsache, dass während der Functionen der Gewebe ihr Sauerstoffverbrauch in hohem Grade wächst, und dürfte es nicht ganz überflüssig sein, die Momente, die hierfür massgebend sind, einer analytischen Betrachtung zu unterziehen. Pflüger hatte angenommen, dass während der Thätigkeit der Partiardruck des Sauerstoffs in den Zellen sich herabsetze, und

dass so durch das erhöhte Sauerstoffgefälle ein reichlicherer Zufluss von Sauerstoff zu den Geweben stattfinde. Einige meiner Befunde, die beweisen, dass die Reductionskraft der Organe mit der Thätigkeit zunehme, könnten vielleicht in diesem Sinne gedeutet werden. Jedoch ergiebt sich bei näherem Zusehen, dass solcherlei unstatthaft ist. Es besitzen die Organe des Körpers mit Ausnahme weniger Parenchyme schon in der Norm ein so sauerstoffungesättigtes Protoplasma, dass sie Sauerstoffmolecüle sofort binden und mithin als Vacuumorte fungiren. Es kann daher durch eine weitere Steigerung des Reductionsvermögens eine Erhöhung des Sauerstoffgefälles nicht hervorgerufen werden, und ist es von diesem Gesichtspunkte aus ganz gleichgültig, ob eine Zelle Indophenolblau, Alizarinblau oder gar Indigo reduciren kann.

Betrachten wir nun die Factoren, von denen die Menge des Sauerstoffes, die thatsächlich in eine Zelle gelangt, abhängig ist, so sehen wir, dass es im wesentlichen sechs Momente sind, die hier in Betracht kommen: 1) die Schnelligkeit der Sauerstoffbindung, 2) die Grösse der bindenden Fläche, 3) die Dämpfung der Diffusion, 4) die Grösse der Sauerstoff spendenden Fläche, 5) der Sauerstoffgehalt des Blutes und 6) die Temperatur. Dass die Schnelligkeit der Sauerstoffbindnng während der Thätigkeit in den meisten Parenchymen nicht erhöht sein kann, haben wir bereits erwähnt; weiterhin können wir annehmen, dass sich die Widerstände der Diffusion wenigstens im Beginn der Action nicht in nennenswerther Weise ändern. Auch die geringfügigen Aenderungen im Sauerstoffgehalt des Blutes und seiner Temperatur können wir ohne grosse Ungenauigkeit vernachlässigen, und sehen wir somit, dass im normal functionirendem Organis-

nus zwei variable Grössen, die Sauerstoff spendende und die Sauerstoff aufnehmende Fläche den thatsächlichen Verbrauch beherrschen. Es ist eine bekannte Thatsache, dass während der Thätigkeit der Organe sich in der Regel die Blutgefässe erweitern. Es wird dadurch der den Einzelzellen zur Verfügung stehende Diffusionsraum in entsprechender Weise vergrössert und damit auch die Sauerstoffzufuhr. Von eben so grosser, vielleicht von noch grösserer Wichtigkeit ist aber der zweite Factor, nämlich die Ausdehnung der absorbirenden Fläche, die, wie folgende Ueberlegung zeigen soll, in den Zellen nicht eine constante, sondern in weiten Grenzen variationsfähige Grösse darstellt.

Wir wissen, dass sich die Zellen aus zwei Constituentien zusammensetzen, aus dem Paraplasma, einer mehr indifferenten Substanz, und dem Protoplasma, dem eigentlich Lebenden. Ich werde in dem Abschnitt über Drüsenfunction weitere Belege dafür erbringen, dass ausschliesslich das Protoplasma, nicht das Paraplasma Sauerstoff bindet. Nun ist das Protoplasma als lebendes Element im Stande sich zu bewegen, und kann man sich leicht in irgend einer Weise vorstellen, dass durch diese Contractilität die absorbirende Oberfläche in weiten Grenzen geändert werden kann. Nimmt man an — und es entspricht dies den üblichen Vorstellungen —, dass das Protoplasma als ein reich verzweigter, zusammenhängender Maschencomplex das Paraplasma oder Theile desselben durchsetzt, so sieht man leicht, wie durch Contraction des ganzen Systems, Einziehung der feineren Zwischenbalken, Verdickung und Confluenz anderer eine hochgradige Verkleinerung der Maschen und der Oberfläche vermittelt wird. Stellen wir uns

den Zustand der maximalen Contraction vor, der bewirkt, dass das Schwammsystem des Protoplasmas sich in eine einzige compacte Masse zusammenzieht, so ermisst man leicht, welch' colossaler Oberflächenschwankungen ein derartig construirtes, schwammförmiges System fähig ist. In der That sind die ausserordentlichen Vortheile, die sich im Sinne der Zellfunction aus einer solchen Anordnung ergeben, leicht in die Augen springend. Zunächst wird, je grösser die absorbirende Oberfläche ist, desto mehr Sauerstoff von dem Protoplasma absorbirt werden können; weiterhin braucht aber das thätige Protoplasma auch eine erhöhte Zufuhr von Nahrungsmitteln, die ja ebenfalls durch die Oberflächenvergrösserung begünstigt wird. Im Gegensatz hierzu wird die Abfuhr der bei der Thätigkeit gebildeten schädlichen Producte, Kohlensäure etc., durch die Oberflächenvergrösserung in hohem Grade erleichtert. Auf Grund dieser Betrachtungen nehme ich an, dass während der Action der Zelle und durch diese eine Vergrösserung der Oberfäche des Protoplasmas stattfindet*).

Nach den vorhergegangenen Erläuterungen möchte ich

*) Auf die gleiche Weise kann man auch die auffällige Thatsache erklären, dass innerhalb gewisser Grenzen der Sauerstoffverbrauch unabhängig vom Atmosphärendruck ist. Vom Standpunkt einer berechtigten Teleologie muss man dem Protoplasma eine Sauerstoffempfindlichkeit vindiciren, die es befähigt, sich wechselnden Sauerstoffverhältnissen in zweckmässiger Weise zu adaptiren und dürfen wir wohl annehmen, dass unter dem Einfluss des Sauerstoffmangels eine Vergrösserung, unter dem des Ueberflusses eine Verkleinerung der Saugflächen des Protoplasmas stattfinde. Natürlich ist dies Regulationsvermögen kein absolutes, sondern an bestimmte Grenzen gebunden; werden diese überschritten, so tritt Schädigung resp. Tod des Organismus ein (cfr. Anmerkung S. 115).

nur noch kurz die Ausnahmestellung, die Gehirn und Herz zukommt, sowie ihre Bedeutung besprechen. An und für sich befinden sich diese beiden Organe in besseren Sauerstoffverhältnissen, als die sonstigen Körperparenchyme; indem sie einerseits eine reichere Vascularisation, andererseits eine ad minimum herabgesetzte Dämpfung der Sauerstoffdiffusion besitzen. Es wird bei diesen Organen eine solche Begünstigung um so weniger Wunder nehmen, als gerade sie vor anderen sich durch eine prompte vitale Reaction auszeichnen müssen und es fast selbstverständlich ist, dass ein mit Sauerstoff gesättigtes Parenchym hierfür weit besser befähigt ist, als ein anderes, das den erheischten Mehrbedarf erst auf Umwegen decken muss. Noch mehr tritt aber die Bedeutsamkeit der Einrichtung zu Tage, wenn man den Einfluss einer übernormalen, andauernden Leistung in's Auge fasst. Im allgemeinen pflegt hierbei, wie ich gezeigt habe, der Mehrverbrauch des Sauerstoffs durch zwei Factoren, durch Vergrösserung der Diffusions- und der Zugflächen gedeckt zu werden. Nichtsdestoweniger scheint diese Vermehrung der Sauerstoffzufuhr keine vollkommen genügende zu sein, indem während andauernder Function die Reductionskraft, die einen Indicator der Sauerstoffsättigung abgiebt, eine Steigerung erfährt. Hiermit steht denn auch im besten Einklang, dass im Laufe einer langwährenden, maximalen Thätigkeit schliesslich eine Ermüdung, eine Leistungsinsufficienz, ja wohl auch ein vollkommenes Versagen auftreten kann. Ein solcher Vorgang ist bei den übrigen Körperparenchymen ohne welchen Belang, da es für den Gesammtorganismus ein durchaus gleichgültig Ding ist, ob etwa die Leber, die Niere, ein bestimmtes Muskelsystem eine kurze Zeit lang ihren Functionen gar nicht oder nur in ungenü-

gendem Masse nachkommen. Ganz anders liegen die Verhältnisse bei der uns hier beschäftigenden Gruppe, indem hier selbst ein nur kurzdauerndes Pausiren (des Herzens, der Medulla oblongata) eine schwere Gefährdung des Gesammtorganismus bedingt. Die Stenson'schen Versuche über Rückenmarksanämie, die von Kussmaul-Tenner über Hirnarterienverschluss und Cohnheim's Experimente über die Sperrung der Coronaria haben gezeigt, mit welch' überraschender Schnelligkeit Herz und Hirn durch Sauerstoffmangel leistungsunfähig werden. Man muss daraus schliessen, dass die betreffenden Parenchyme eine irgendwie weitgehende Reduction ihrer in der Norm besetzten Sauerstofforte durchaus nicht vertragen. Es müssen daher, um den so bedrohlichen Eintritt einer functionellen Sauerstoffverarmung, um den Eintritt der hierdurch bedingten Functionsunfähigkeit hintanzuhalten, Herz und Gehirn bestimmte Schutzvorrichtungen besitzen. Eine solche von höchster Wirksamkeit dürfen wir darin finden, dass in beiden Organen die Zugwirkung, die das Protoplasma an und für sich ausübt, nicht nur durch Vergrösserung seiner Oberfläche, sondern auch durch Wachsen seiner Sauerstoffaffinität activ gesteigert werden kann. Wir haben am Gehirn gesehen, wie rasch es unter dem Einflusse der Anämie oder electrischen Reizung eine weit höhere Reductionsfähigkeit erreicht, als ihm in der Norm zukommt, und können wir uns leicht vorstellen, dass dann, wenn im Laufe der Function trotz der Erweiterung der Saug- und Diffusionsfläche dennoch nicht die genügende Menge Sauerstoff zur Zelle dringt, eine schnelle Zunahme der Sauerstoffcapacität eintritt, die ihrerseits ein rapides Wachsen des Sauerstoffstromes bedingt. Weiterhin ist noch zu erwägen, dass an diesen Orten die

der Diffusion entgegenstehenden Widerstände Minimalwerthe darstellen, und somit der thatsächlich erzielte Effect weit besser der Zugkraft des Protoplasmas entspricht, als es an anderen Orten mit starker Diffusionsdämpfung der Fall ist. Ich glaube daher, dass Herz und Hirn, falls sie durch Umstände für Indophenolblau reductionskräftig geworden sind, dann auch auf das Blut den vollen Effect des Vacuums ausüben und dasselbe mehr weniger vollständig des Sauerstoffs berauben werden. Es würde mithin die bevorzugte Stellung, die beide Organe im Gesammtorganismus einnehmen, sich auch in ihren Sauerstoffverhältnissen wiederspiegeln, indem sie einerseits weit leichter und schärfer das Zuströmen des Sauerstoffs dem jeweiligen Gebrauch adaptiren und zweitens im Bedürfnissfall weit erheblichere Quantitäten Sauerstoff sich erwerben können, als jedes andere Parenchym*).

F. Vortheile des sauerstoff-ungesättigten Zustandes.

Ich habe mich bemüht, die Gesichtspunkte, welche sich an jede dieser Thesen knüpfen, klar zu legen, und habe ich besonders die auffällige, überraschende Thatsache der hohen Sauerstoffgier der Gewebe einer eingehenden Betrachtung unterzogen.

---

*) Einen Einblick in das Wesen der functionellen Umsatzsteigerung können wir zur Zeit noch nicht gewinnen. Ob an den unter dem directen Einfluss des Nervensystems stehenden Organen (z. B. Muskel) die Erregung nur einen schnelleren Ablauf der normalen Phasen bewirkt oder eine chemische Aenderung des Protoplasmas bedingt, die die besetzten Oxydationsorte leichter reducirbar, die Seitenketten leichter verbrennbar macht, bleibt zweifelhaft.

Das ausserordentlich Zweckmässige einer solchen Einrichtung erkennt man ohne Weiteres, wenn man bedenkt, dass die physiologische Verbrennung desto umfänglicher vor sich gehen müsse, je lockerer der Sauerstoff gebunden, d. h. je weiter herab sich die Besetzung der Sauerstofforte ausdehnt. Es kann ein bestimmter Sauerstoffort, der bei seiner Oxydation α Calorien entwickelt, nach dem Gesetz der Thermochemie nur solche Verbrennungen vermitteln, die eine α übersteigende Wärmetönung bedingen; dagegen wird unter analogen Verhältnissen ein zweiter Sauerstoffort, dessen Bindungswärme kleiner als α, etwa $\alpha - x$ ist, selbstverständlich nicht nur die von dem ersten vermittelte Reaktion, sondern noch eine Anzahl anderer, die mit einer zwischen α und $\alpha - x$ liegenden Wärmetönung verlaufen, vermitteln können. Es wird, um dies Gesetz einfach auszudrücken, das Oxydationsvermögen ceteris paribus um so grösser sein, je lockerer der Sauerstoff gebunden, und ist es leicht ersichtlich, dass mit zunehmender Sättigung der Oxydationsorte die Verbrennungskraft qualitativ und quantitativ, lawinenartig wachsen muss. Es erhellt aus dieser Ueberlegung, dass die geringe Sauerstoffsättigung der Körperparenchyme den Zweck hat, die Verbrennungsprocesse auf ein grade zum Leben ausreichendes Minimum zu beschränken, und dass sie so in gleicher Weise wirkt, wie die Beschränkung der Luftzufuhr am Sparherd.

Dächte man sich auf irgend eine Weise die der Sauerstoffdiffusion entgegenstehenden Dämpfungen aufgehoben, so würde der Verbrennungshaushalt sofort in beträchtlichem Maasse steigen; es würde mehr Sauerstoff gebraucht, mehr CO_2 ausgeschieden, mehr Wärme gebildet, mehr verbren-

nungsfähiges Material consumirt werden, als in der Norm. Ob aber bei der Erhöhung des Verbrennungshaushalts die specifische Zellleistung eine grössere sein würde, ist in hohem Grade zweifelhaft; ja, es scheint solches sogar durch die Erfahrungen über den Sauerstoffverbrauch bei verschiedenen Thierklassen direct widerlegt.

II. Betrachtungen über die Reductionskraft der Lunge und des Fettgewebes.

Im experimentellen Theile habe ich schon auf die eigenthümliche und höchst überraschende Thatsache aufmerksam gemacht, dass das Lungengewebe ein ausserordentlich hohes, ja vielleicht das höchste Reductionsvermögen unter allen Parenchymen besitze. So hatte bei der Taube nur die Lunge die Fähigkeit gezeigt, Alizarinblau zu reduciren, während diese fast allen anderen Geweben abging. Es war die Erscheinung um so auffallender, als nach den üblichen Vorstellungen die Lunge gerade in den allergünstigsten Sauerstoffbedingungen sich befindet und genau genommen Körper, die, wie Indophenolweiss, Alizarinweiss bei alkalischer Reaction sich sofort oxydiren, hier eigentlich gar nicht existenzfähig sein konnten. Dennoch war die Thatsache, die ich hunderte von Malen constatirte, nicht wegzuläugnen, und galt es daher, die Bedeutung dieser paradoxen sich durch die Thierreihe vom Warmblüter bis zum Frosch erstreckenden Einrichtung festzustellen.

Auf einige Erklärungsversuche, ob das Verhalten der Lunge sein Analogon in der anormalen Reductionswirkung

des Wasserstoffsuperoxyds finde oder ob es auf eine Insufficienz der parenchymernährenden Bronchialarterien zu beziehen sei, verzichte ich des Näheren einzugehen, da sie sich als durchaus unzureichend erweisen, und beginne ich gleich mit den Thatsachen, die die richtige Deutung ermöglichen. Legt man bei einem Indophenolthiere mit Schonung der Pleura costalis ein Thoraxfenster an, so nimmt man nie im Verlauf der Respirationsacte eine Bläuung des Lungenparenchyms wahr. Diese Beobachtung lässt, da das Gewebe ja reich an Indophenolweiss ist, nur zwei Erklärungen zu, nämlich dass erstens die für die Indophenolblaubildung nöthige Grundbedingung (alkalische Reaction) fehlt, oder dass in anderen Falle der freie Sauerstoff nicht zu den Indophenolweissmolecülen gelangen kann. Die erste dieser Möglichkeiten lässt sich durch einen sehr einfachen Versuch widerlegen, indem schon die Oberfläche der herausgenommenen Lunge oder die Schnittfläche deutlich, wenn auch nicht gerade schnell an der Luft verbläut. Im Gegensatz hierzu ist es nicht möglich, von der normalen Athmungsfläche aus den gleichen Effect zu erzielen, und vermag am ausgeschnittenen Organ selbst eine höchst energische Lungenlüftung keine Spur von Parenchymbläuung hervorzubringen. Wie die Versuche am lebenden Thier zeigen, pflegt ebensowenig wie durch die Alveolenfläche, auch von der Gefässfläche aus Blaubildung vermittelt zu werden, und sehen wir so die höchst eigenthümliche Thatsache, dass das Eintreten oder Ausbleiben der Verbläuung ausschliesslich von der Richtung des zuströmenden Sauerstoffs abhängt.

Um diese Thatsachen dem Verständniss näher zu bringen, muss ich noch mit wenigen Worten auf die Stellen, in denen das Indophenolweiss abgelagert ist, näher eingehen.

Nach meinen Erörterungen ist es unzweifelhaft, dass nicht die leblose Intercellularsubstanz, sondern nur die Zelle selbst energische Reductionswirkung vermitteln kann, und können wir daher mit Sicherheit die Zellen des Lungengewebes als die Träger des Indophenolweiss ansehen. Von den beiden, in die Zusammensetzung des Lungengewebes eintretenden Elementen kommen wohl hier nur die eigentlichen Stromalzellen in Betracht, indem die dünnen, fast protoplasmafreien und stets von Sauerstoff durchströmten Alveolarepithelien nicht gut einen Reductionsvorgang vermitteln können.

Es dürfte gerathen sein, an einem möglichst einfachen Beispiel die eigenartigen Verhältnisse der dem Bindegewebe zugehörigen Stromalzellen zu erörtern. Ich beginne mit der Betrachtung der Lungenoberfläche, die im Leben farblos ist und bei Eröffnung des Thorax verbläut. In letzterem Falle sind die oberflächlichsten Bindegewebszellen zwischen zwei sauerstoffspendenden Flächen interponirt, von denen die eine durch das mit sauerstoffhaltigem Blut gefüllte Gefässsystem, die andere durch die freie, von Luft umspülte Oberfläche repräsentirt wird. Wenn wir nun sehen, dass die Zellen trotz ihrer hohen Sauerstoffaffinität und trotz des Gehalts an Indophenolweiss nur von der einen Fläche den zur Bläuung ausreichenden Sauerstoff beziehen können, so werden wir wohl schliessen müssen, dass dieselben zwei verschiedenartig functionirende Flächen besitzen, von denen die eine, der Blutfläche zugewandte, für Sauerstoff schwer oder gar nicht, die zweite leichter passirbar ist. In welcher Weise diese Impermeabilität der dem Blute zugewandten Fläche zu Stande komme, ob durch eine bestimmte Structur der Zelle oder ihres Paraplasmas, ob durch eine besondere Um-

wandlung des begrenzenden Bindegewebes, ist für die vorliegende Betrachtung nicht von Belang*). Wenn ich noch hinzufüge, dass auch die opponirte Fläche relativ schwer vom Sauerstoff durchdrungen wird — und es erhellt dies durch den zögernden Eintritt der Verblauung bei lebendem, durch den schnellen bei ertödtetem Lungengewebe —, so glaube ich alle Momente angeführt zu haben, die uns einen Einblick in diese wichtige Frage verschaffen. Leicht wird man vom teleologischen Standpunkt aus den Nutzen dieser so eigenthümlichen Einrichtung verstehen. Wenn man sich das ins Bindegewebe eingegrabene, ausgedehnte System der Lungenvene mit all seinen Aesten und feinsten Wurzeln vorstellt; wenn man bedenkt, dass in ihm ein mit Sauerstoff fast vollkommen gesättigtes Blut ströme, so wird man ohne weiteres einsehen, dass, falls das Bindegewebe der Lunge vollkommen dem der anderen Organe gleichen würde, d. h. sauerstoffgierig wäre, auf dem langen Wege von der Alveolarcapillare bis zu den groben Verzweigungen ein beträchtlicher Verlust von Sauerstoff stattfinden müsste. Es würde eine solche intrapulmonale Sauerstoffabsorption einen directen Verlust und eine schwere Schädigung des auf den Sauerstoff angewiesenen Gesammtorganismus darstellen, und würde mithin ein solches Organ einer schlecht functionirenden Wasserleitung gleichen, bei welcher schon an der Pumpstation beträchtliche Verschüttungen stattfinden. Thatsächlich hat man eine solche unzweckmässige Einrichtung für die Lunge nie angenommen, aber nie die nahe-

*) Dass sich um Bindegewebszellen durch chemische Reagentien nachweisbare Hüllen bilden können, habe ich bei den Mastzellen der Froschzunge gesehen, die nach Färbung mit Baumwollenscharlach eine relativ breite allen Contouren der Zelle sich anschmiegende Kapsel zeigen.

liegende und berechtigte Frage, durch welche Faktoren der Sauerstoffconsum der Lunge hintangehalten werde, aufgeworfen und nicht daran gedacht, dass hierfür die Annahme einer specifischen Abänderung der vitalen Eigenschaften des Bindegewebes nothwendig sei. Das von mir aufgefundene eminente Reductionsvermögen des Lungenparenchyms hat mich mit zwingender Gewalt zu diesen Ueberlegungen veranlasst, und glaube ich mit meinen Erklärungsversuchen das wesentlich richtige getroffen zu haben. In der That bliebe, wollte man sich der Hypothese der Sauerstoffisolation nicht anschliessen, nur noch eine Möglichkeit übrig, welche die beiden Momente, die Reductionsfähigkeit der Lungenzellen und die Schonung des Blutsauerstoffs, erklären könnte, ich meine die Annahme, dass das Protoplasma der Lungenzellen nach Art gewisser anaërober Pilze überhaupt keinen freien Sauerstoff binden und verwerthen kann. Ich glaube kaum, dass ein biologisch geschulter Kopf eine solche Annahme, die den Zellen der Lunge eine ganz ohne Analogon dastehende Besonderheit zuschreiben würde, machen könnte.

Meine Theorie erklärt auch in ungezwungenster Weise die proëminente Reductionskraft des Lungengewebes, indem hiernach die Stromalzellen keinen freien Sauerstoff erhalten und daher gezwungen sind, ihren Bedarf nach Art anaërober Organismen durch Reduction gelöster Stoffe zu decken; es entspricht daher die maximale Reductionskraft einer maximalen Dämpfung der Sauerstoffzufuhr.

Wenn ich so den Parenchymzellen der Lunge eine specifische Reductionskraft vindicire, so fürchte ich nicht hiermit aus dem Kreise der jetzt herrschenden Anschauungen

herauszutreten. Gerade das Bindegewebe ist in seinen zelligen Elementen so ausserordentlich modificationsfähig, dass eine specifische, durch eine bestimmte Organfunction bedingte Abänderung nichts Auffälliges hat. Wenn es auch bis jetzt noch nicht gelungen ist, für die Sonderstellung der Lungenzellen anatomische Beläge beizubringen, so liegt dies wohl mehr an der Insufficienz der Methode, vielleicht auch nur an dem Mangel einer hierauf gerichteten Absicht. Ich möchte daher in dieser Richtung auf eine bemerkenswerthe Thatsache aufmerksam machen, die Herr Dr. Otto Meyer bei seinen Untersuchungen über Glykogen im Laboratorium der Klinik constatirt hat. Bei Embryonen von Mensch und Kaninchen fand derselbe einen starken Glykogengehalt der Stromalzellen des Lungengewebes; und dürfte diese Erscheinung, die bei sonstigen Bindegewebszellen vermisst wurde, immerhin im Sinne einer eigenartigen Stellung der Lungenzellen verwerthet werden können.

Uebrigens kommt auch einer anderen Art metamorphosirter Bindegewebszellen, nämlich dem Fettgewebe ein maximales Reductionsvermögen zu, und erinnere ich nur daran, dass bei der Katze nur Lunge und Fettgewebe Alizarinblau zu reduciren pflegen. Auch andere fettbildende Organe, wie die Harder'sche Drüse und die Nebenniere besitzen eine relativ hohe Reductionskraft und möchte ich aus all diesen Erfahrungen schliessen, dass die Bildung von freiem Fett an die Anwesenheit eines reductionskräftigen Protoplasmas gebunden ist und daher wohl selbst auf einem derartigen Vorgange beruht*). Der Vollständigkeit halber er-

*) Der Umstand, dass die Milchdrüse trotz fettbildender Eigenschaft Alizarinblau scheinbar nicht reducirt, lässt sich nicht gegen diese Theorie anführen, indem bei ihren vielfachen Functionen (Bildung von Milchzucker,

wähne ich, dass mit diesen Annahmen die bekannten Anschauungen der Physiologie und Pathologie im besten Einklange stehen, und weise ich nur auf die Thatsache hin, dass unter dem Einflusse beschränkter Sauerstoffaufnahme, gleichgültig welcher Ursache, die Fettbildung erhöht ist, sowie auf die glänzenden Resultate der Oertel'schen Entfettungscur, die ihr Erfinder selbst auf eine Erhöhung der Oxydationsvorgänge zurückführt.

III. Zur Lehre von den Drüsenzellen, ihren Bestandtheilen und Functionsflächen.

Bei meinen Untersuchungen, die zunächst nur die Sauerstoffverhältnisse des Protoplasmas in's Auge fassten, habe ich aus leicht verständlichen Ursachen den Drüsensecreten meine besondere Aufmerksamkeit zugewandt und hier eine Reihe von Thatsachen aufgefunden, die mich zunächst überraschten und die ich erst allmälig von einem einheitlichen Gesichtspunkt aufzufassen lernte. Zunächst musste der Umstand auffallen, dass Drüsen, die wie Leber ein exquisit reductionsfähiges Protoplasma besitzen, nichtsdestoweniger ein der Oxydationsstufe des Farbstoffes angehöriges Secret lieferten; sodann die Thatsache, dass zwischen dem

---

Fett, Caseïn) die pauschale Betrachtung Rückschlüsse auf eine einzige nicht zulässt. Geht doch aus der Untersuchung von Heidenhain hervor, dass die Fettbildung nicht in der ganzen Zelle, sondern nur in einem relativ beschränkten, dem Innern genäherten Abschnitte vor sich gehe, und wäre es daher leicht möglich, dass re vera dieser Theil reductionskräftig und dass solches nur durch die überwiegende Menge des restirenden, gebläuten Zellleibes der Erkenntniss entzogen wäre.

Farbgehalt der Parenchyme und der correspondirenden Secrete irgend welche Proportionalität nicht bestand, so dass Organe, die intensiv gefärbtes Secret lieferten, selbst nur Spuren von Farbstoff besassen, während andere intensiv gefärbte Parenchyme (Leber bei Alizarinblaulaekversuchen) gerade das umgekehrte Verhalten zeigten. Ich habe mich bemüht diese paradoxen Erscheinungen, die übrigens auch bei gewissen Metallvergiftungen in analoger Weise zu Tage treten, einer analytischen Betrachtung zu unterziehen und wurde im vorliegenden Fall dieses Vorhaben dadurch erleichtert, dass die von mir verwandten Körper in körniger Form kreisten, und ihre Vertheilung und Ausscheidung nach leicht erkennbaren, mechanischen Principien erfolgte.

Ich beginne mit der Beobachtung, dass die Leber indophenolisirter Thiere ein blaues Secret absondert, trotzdem sie selbst in ihrem Parenchym fast nur Weiss enthält. Wenn wir bedenken, dass im Blute selbst Indophenolkörnchen kreisen, so werden wir diese Erscheinungen am ungezwungensten durch die Annahme erklären, dass den Zellen zwei, physiologisch zu trennende Orte zukommen, nämlich ein Durchgangsort, der Blau aus dem Blute empfängt und es unverändert an das Secret abgiebt, und ein zweiter, der das eindringende Blau zu Weiss reducirt und letzteres zurückhält. Etwas weniger durchsichtig sind die durch Alizarinblau gewonnenen Resultate, indem hier synthetische Vorgänge störend eintreten. Ich glaube jedoch gezeigt zu haben, dass der in den ersten Perioden der Vergiftung auftretende Fluorescenzfarbstoff sich vom Alizarinblau, nicht vom Alizarinweiss ableite, und habe ich speciell für die Leber mit aller Schärfe bewiesen, dass die betreffende Syn-

these in ihr selbst, d. h. in ihren Zellen vor sich gehe. Es liegen mithin im Wesentlichen auch bei dem Alizarinblau die Verhältnisse ganz ebenso, wie beim Indophenol, indem reductionskräftige Parenchyme ein nicht reducirtes Product liefern.

Es steht nun die Annahme zweier physiologisch zu trennender Zellterritorien im besten Einklang mit dem, was die moderne Biologie uns über Zellstructuren gelehrt hat. Wir haben uns längst entwöhnt, den Zellleib als ein einheitliches Ding zu betrachten und unterscheiden an ihm zwei Hauptsubstanzen: die eigentlich lebende, das Protoplasma *κατ' ἐξοχήν*, und eine mehr untergeordnete füllende, für die ich den von Kupffer gewählten Namen des Paraplasmas beibehalten möchte. Es kann nicht zweifelhaft sein, welche von diesen beiden Zellconstituentien meinem Durchgangsort, welche meinem Reductionsort entspricht. Fassen wir das Protoplasma als das wirklich lebende auf, so muss dasselbe, um zu leben, athmen; diese Fähigkeit kann, wie ich früher gezeigt habe, nur auf einem Sauerstoff-ungesättigten Zustande beruhen, der seinerseits geeignet ist Reductionsvorgänge zu vermitteln. Wir dürfen daher annehmen, dass der Reductionsort dem Protoplasma, der Durchgangsort dem Paraplasma entspreche. Ich glaube daher in meinen Erfahrungen eine weitere experimentelle Stütze der jetzt herrschenden Zelltheorien erbracht zu haben, und scheint mir auch der von mir erbrachte Nachweis von Werth, dass ein Theil der synthetischen Vorgänge in dem anscheinend indifferenten Paraplasma vor sich gehe.

Bemüht man sich näher in die Verhältnisse und gegenseitigen Beziehungen der beiden Zellterritorien einzudringen,

so sieht man leicht, dass jedes von ihnen theoretisch drei Functionsflächen von verschiedener physiologischer Dignität besitzt, nämlich

1) eine dem Blut-Lymphsystem zugewandte Aufnahmefläche,
2) eine Abgabe- oder Secretionsfläche,
3) eine Grenz- oder Zwischenschicht.

Berechnen wir daraus die Gesammtzahl der physiologisch wichtigen Flächen einer Zelle, so sehen wir, dass dieselbe, da die Zwischenflächen zusammenfallen, höchstens die Fünfzahl erreichen und, falls noch weitere coincidiren, sich ad minimum auf drei reduciren kann*). Durch die klassischen Untersuchungen Heidenhain's, die über alle Verhältnisse der Drüsenparenchyme ein so helles Licht geworfen, sind wir in die günstige Lage versetzt, unsere Anschauungen an der Hand sicher erworbener, anatomischer Daten exemplificiren zu können. Den einfachsten Fall stellen die dreiflächigen Drüsen dar, für die das Pancreas als Beispiel dienen möge. Charakterisirt sind dieselben durch eine Uebereinanderschichtung der beiden Territorien, indem der Randtheil von dem einen, der centrale, der Secretfläche angehörige von dem anderen Bestandtheil occupirt wird. Das Charakteristische der dreiflächigen Drüsen ist darin zu finden, dass dieselben stets ein sauerstofffreies Secret liefern müssen. Nimmt das Paraplasma z. B. den peripheren, das sauerstoffavide Protoplasma den centralen Theil ein, so ist leicht ersichtlich,

---

*) Selbstverständlich habe ich bei dieser Berechnung die begrenzenden Seitenflächen der Zellen, denen nur eine morphologische, keine physiologische Bedeutung zukommt, als belanglos ausser Acht gelassen.

dass das Secret freien Sauerstoff nicht enthalten kann. Auch bei einer umgekehrten Anordnung kann solches nicht der Fall sein, da dann das dem Lumen zugewandte Paraplasma durch das nach aussen liegende Protoplasma sauerstofffrei erhalten wird und daher an das Secret keinen Sauerstoff abgeben kann. Dagegen wird — unter der berechtigten Voraussetzung, dass das Protoplasma dem Paraplasma eingelagert sei — jede andere Drüsenzelle, die diesen einfachsten Verhältnissen nicht entspricht, theoretisch ein gemischtes, d. h. ein aus sauerstoffhaltigen und sauerstofffreien Antheilen gemengtes Secret zu liefern vermögen. Wir können dieses Gesetz auch so fassen, dass jede Zelle, die in irgend einer Zone ihres physiologischen Querschnitts beide Zellsubstanzen umfasst, als mehr als dreiflächig anzusprechen ist und ein gemischtes Secret liefern muss. Das einfachste Schema würde dadurch repräsentirt werden, dass das Protoplasma als kugliger Körper mitten im Paraplasma gelegen ist. In einem derartigen Falle ist die Secretion eines gemischten Secretes leicht erklärlich, indem bestimmte Abschnitte des centralen Paraplasmas durch die zwischenliegende Protoplasmakugel vor dem Sauerstoffzutritt geschützt werden und selbstverständlich durch diese „beschatteten“ Partien des Paraplasmas ein sauerstofffreies Secret in das Drüsenlumen gelangen kann. Man kann daher mit gutem Grunde ein solches System, das ja zunächst als dreiflächiges imponirt, als ein physiologisch vierflächiges ansehen, indem das peripherwärts schauende Kugelsegment des Protoplasmas die Aufnahmefläche, die centralwärts gewandte die Abgabefläche darstellt. Einen ausgebildeten Typus der vierflächigen Zellen finden wir an den Epithelien der Harnkanälchen und dürf-

ten wir wohl, gestützt auf Heidenhain's Untersuchungen, den die stäbchenförmigen Gebilde führenden Abschnitt mit unserem Durchgangsort, dem Paraplasma identificiren. „Die Stäbchen", sagt Heidenhain, „haben nicht durchweg gleiche Länge; alle an der Tunica propria beginnend, enden diejenigen, welche bei ihrem radiären Verlauf nach der Gegend des Kerns hinstreben, an der diesen umgebenden Protoplasmamasse, ohne den Kern zu erreichen, haben also nur einen Dritttheil, bis höchstens die Hälfte der Länge der Gesammtfläche der Zelle. Diejenigen, welche mehr peripherisch gelegen an der Kernzone vorübergehen, nähern sich dem Lumen des Kanälchens, ohne dasselbe jedoch vollständig zu erreichen. Denn an der Innenfläche liegt stets etwas homogene Substanz, wie eine cuticulare Begrenzungsschicht der Zelle." Aus dieser Schilderung Heidenhain's ersehen wir, dass das Protoplasma der Nierenzellen eine freie, d. h. an der Begrenzung bis zur Oberfläche der Zelle heranreichende Aufnahmefläche nicht besitzt, und dass somit diese Zellen den Typus einer vierflächigen darstellen, die nur eine paraplastische Aufnahmefläche, eine Grenzfläche und zwei freie Endflächen besitzen. Leicht wird man an dem gewählten Beispiel jede dieser Flächen wiedererkennen können. Die Frage, ob noch fünfflächige Zellen, d. h. solche, in denen das Protoplasma auch noch eine freie Aufnahmefläche besitzt, vorkommen, möchte ich vor der Hand unerledigt lassen und nur erwähnen, dass ich bei meinen Versuchen keine dringende Veranlassung gefunden habe, solches anzunehmen.

Im Vorhergehenden habe ich mich bemüht, die Drüsenzellen in zwei Hauptgruppen, in die drei- und mehrflächigen einzutheilen, deren Hauptunterschied darin besteht, dass die

ersten ein sauerstofffreies, die zweiten sauerstoffhaltiges Secret liefern. Analoge Differenzen müssen auch nach Einführung geeigneter Farbstoffe (cfr. S. 19) auftreten, indem nur die dreiflächigen Zellen, falls ihr Protoplasma den Farbstoff zu reduciren vermag, ausschliesslich die Reductionsstufe ausscheiden, während vier- und mehrflächige ein gemischtes, an erster Stelle die Oxydationsstufe enthaltendes Secret liefern. Wir sind mithin berechtigt, jede Drüse, die wie Leber, Niere, trotz ihrer reductionskräftigen Eigenschaften ein farbiges Product liefert, als zur zweiten Gruppe, der mehrflächigen gehörig, anzusehen, und bieten daher die dargelegten Gesichtspunkte einen neuen Weg, um über die Function der Drüsenzellen einen die anatomischen Verhältnisse ergänzenden Aufschluss zu erhalten*).

Selbstverständlich musste es für mich ein besonderes Interesse haben, etwas Näheres über die gegenseitigen Beziehungen der verschiedenen Secretionsflächen zu eruiren, und beginne ich mit den Verhältnissen der die Aufnahme beherrschenden, dem Paraplasma zugehörigen Fläche. Naturgemäss konnte bei meinen Versuchen, da dieselben mit unlöslichen Körpern angestellt, nur eine der Eigenschaften, die Durchlässigkeit für feine Partikelchen, in Betracht kommen. Ich habe früher schon ausgeführt, dass die Färbung der Parenchyme durch Alizarinblau nicht

*) Vielleicht könnte man einen Theil dieser Versuche zweckmässig mit Hülfe von Metallsalzen controlliren, und dürften nach den Beobachtungen von Glaevecke (Archiv für experim. Pathol. Bd. XVII. 6. Heft) hierfür die Eisensalze an erster Stelle in Betracht kommen, da gerade bei ihnen ein derartig gemischter Charakter der Secrete, Ausscheidung von Oxydul und Oxyd nachweisbar ist.

durch eine besondere biologische Election zu Stande kommt, sondern dass sie einen mehr mechanischen Vorgang darstellt, der im Wesentlichen von den Porositätsverhältnissen der Aufnahmeflächen abhängt. Eine besondere Stütze dieser Anschauung habe ich darin gefunden, dass eine leichte Vergrösserung des kreisenden Farbkorns, etwa durch Lackbildung, eine Beschränkung der farbaufnehmenden Orte, ja eine vollständige Verwischung des Normaltypus bedinge. Ich hatte aus alledem gefolgert, dass die Aufnahmeflächen der verschiedenen Zellen als Siebe von verschiedener Maschenweite anzusehen seien, und hatte mich bemüht, von diesem Gesichtspunkt aus eine ungefähre Gruppirung der Organe vorzunehmen. Für das Drüsensystem glaube ich beim Kaninchen annehmen zu müssen, dass Leber- und Nierenzellen die grobporösesten, die Parotis die feinsten Aufnahmeflächen besitzen, während Submaxillaris, Pancreas, Harder'sche Drüse etc. eine Mittelstellung einnehmen. Massgebend war für diese Anschauung, dass bei an und für sich grobkörnig ausfallendem Material, Coeruleïn, oder künstlich vergrössertem Alizarinblaukorn gerade Leber und Niere Sitz und Centrum der Farbanhäufung wurden.

Selbstverständlich wird man die gleichen Annahmen, welche für die Aufnahmeflächen gültig sind, auch auf die Abgabeflächen übertragen müssen, da diese ebenfalls körniges Material passiren lassen. Es ist nun leicht ersichtlich, dass die Beschaffenheit der Secretionsfläche einen grossen Einfluss auf den Farbgehalt des Durchgangsortes (Paraplasmas) ausüben muss. Können die Körnchen, die in die Zelle eindringen, wegen ihrer Feinheit ebenfalls die Secretionsflächen passiren, so wird, indem Zu- und Abfuhr sich decken, eine nennenswerthe Färbung des Durch-

gangsortes, des Paraplasmas, nicht auftreten können. Ein ausgezeichnetes Beispiel hierfür bietet die Leber, die grosse Mengen einer intensiv indophenolblauen Galle producirt und nichtsdestoweniger in ihrem Parenchym keine Spur primärer Verbläuung aufweist.

Sind aber, wie dies an manchen Drüsen leicht erweislich, für alle wahrscheinlich ist, die Abgabeflächen feinmaschiger, als die die Aufnahme beherrschenden, so werden bei einer zweckmässig gewählten Korngrösse Farbpartikelchen, die in die Zelle hineingelangen, durch die normalen Triebkräfte nicht mehr hinausbefördert werden können, sich also im Durchgangsorte anhäufen und so eine intensive Parenchymfärbung bedingen. Auf diese Art möchte ich zunächst die intensive Bläuung der Submaxillaris, wie sie beim Alizarinblau auftritt, erklären, indem nur ein geringer Theil der Körnchen die Zelle verlässt, und daher ein intensiv gefärbtes Parenchym ein nicht entsprechend gebläutes Secret liefert. Noch ausgesprochener sind diese Verhältnisse an der Leber, und erinnere ich hier nur daran, dass ich bei Experimenten mit vergrösserten Körnchen stets eine mehr weniger intensive Färbung auftreten sah, welcher die Localisation in der Peripherie des Acinus und der Mangel einer postmortalen Reduction ein ganz charakteristisches Gepräge verliehen. Wir haben dieses Verhalten in der gleichen Weise bei Versuchen mit Alizarinblaulacken und dem grob ausfallenden Coerulëin, sowie bei directer Infusion von Indophenolweisslösungen vorgefunden und habe ich mich hierbei häufig überzeugt, dass der Farbstoffgehalt der Galle im umgekehrten Verhältnisse zu der primären Färbung der Leber stünde. Sahen wir doch z. B. eine intensiv

grüne Leber eine Galle produciren, die absolut frei von Coerulëin war. Dass in all diesen Fällen der Farbstoff nicht im Protoplasma, sondern im Paraplasma abgelagert sei, erhellt aus dem Ausbleiben der postmortalen Reduction und hatte ich daher in früheren Abschnitten diese Leberfärbung anticipando als paraplastische bezeichnet.

Die Frage, was an solchen Orten geschieht, führt uns zur Betrachtung des Protoplasmas resp. seiner Grenzfläche. Nach meiner Beobachtung scheint ein Theil des Farbstoffs schliesslich doch noch, wenn auch auf einem Umwege, secernirt werden zu können*), indem er durch die Grenzmembran aus dem Paraplasma schliesslich ins Protoplasma gelangt, wo er der Umwandlung zu einem löslichen und secretionsfähigen Reductionsproduct unterliegt. Eine solche Ueberwanderung körnigen Materials vom Paraplasma ins Protoplasma scheint mir überhaupt die Regel zu sein, und möchte ich auch darauf den von mir so vielfach beobachteten Weissgehalt der Parenchyme zurückführen**). Die hierbei massgebende Grenzfläche scheint in ihrer Porosität eine Art Mittelstellung zwischen Aufnahme- und Abgabefläche des Paraplasmas darzustellen. Der Umstand, dass die sich im Paraplasma anstauenden, weil zu grossen Körn-

---

*) Möglicherweise kann ein Theil des sich in der Zelle anhäufenden Farbstoffes durch bestimmte Abschnitte der Aufnahmefläche regurgitiren und möchte ich so die auffällige Erscheinung erklären, dass bei der Submaxillaris die mikroskopische Untersuchung einen reichen Farbgehalt des acinösen Bindegewebes ergiebt.

**) Nur fünfflächige Drüsen, die eine freie protoplasmatische Aufnahmefläche besitzen, könnten direct Farbkörnchen aus dem Blut beziehen, und muss ich, so lange für deren Existenz thatsächliche Beweise nicht vorliegen, den erwähnten Modus der Ueberwanderung aus dem Paraplasma als den allein bestehenden ansehen.

chen nicht sofort, sondern erst allmälig in das Protoplasma gelangen, könnte vielleicht so erklärt werden, dass die Poren der Zwischenschicht eine constante Grösse nicht besitzen, sondern sich allmälig übernormalen Leistungen anpassen können. Ein analoges Verhalten habe ich an den Flächen des Paraplasmas nicht constatiren können, und glaube ich diese Sonderstellung der Grenzmembran dadurch erklären zu dürfen, dass dieselbe im Wesentlichen von dem eigentlich lebenden und daher accommodationsfähigem Protoplasma gebildet wird.

Eine besondere Betrachtung verdient noch das Rindenparenchym der Niere, an dem ich einige interessante, sich anscheinend gegenüberstehende Beobachtungen erheben konnte. Ich habe bei meinen Alizarinblauversuchen constatirt, dass die Zellen der Nierenrinde, resp. deren Protoplasma im Stande ist, Alizarinblau in Weiss überzuführen. Es stand daher zu erwarten, dass auch Indophenolblau, welches ja leichter reducibel ist, vom Protoplasma der Rindenepithelien in Weiss übergeführt werden würde. Nun constatirte ich aber, dass bei Infusion von Indophenolweiss die Nierenrinde eine Verbläuung zeigte, die sich durch den prompten Eintritt der Reduction als eine exquisit protoplasmatische charakterisirte. Dieselbe Verbläuung und die gleiche Promptheit der Reduction erhielt ich auch nach Einführung von Dimethylparaphenylendiamin-Naphthol, als von Nitrosodimethylanilin-Naphthol, und glaube ich, entsprechend früheren Erörterungen, durch diese Coincidenz den Nachweis erbracht zu haben, dass in allen drei Fällen das Indophenolkorn innerhalb des Protoplasmas gelagert sei. Andererseits konnte ich auch erweisen, dass in der That die Nierenrinde Indophenolblau reduciren könne, indem ich bei

Subcutanversuchen in der Rinde Indophenolweiss vorfand, während im Urin Blau enthalten war. Dass auch bei Infusionsversuchen mit primärer Rindenverblauung die Zellen reductionskräftig wirken, ersah ich daraus, dass im Urin nicht der unveränderte Farbstoff, sondern dessen Reductionsproducte, Dimethylparaphenylendiamin und α-Naphthol enthalten waren. Es lassen sich diese sich entgegenstehenden Befunde am ungezwungensten dadurch erklären, dass wir das Protoplasma der Nierenzellen nicht als in allen seinen Theilen gleichmässig mit Sauerstoff gesättigt ansehen. Nehmen wir an, dass die peripheren Theile des Protoplasmas eine hohe Sauerstoffsättigung, etwa gleich der von Herz und Hirn, die centralen eine weniger ausreichende besitzen, so werden wir uns mit Leichtigkeit erklären, warum dasselbe in dem einen Falle oxydations-, in dem anderen reductionskräftig erscheint. Es dürfte eine solche Anordnung gerade an den Nierenzellen, die so vielfachen chemischen Functionen gewidmet sind, die fast alle im Organismus entstehenden oder ihm zugeführten Substanzen anziehen und bald ungeändert, bald modificirt abscheiden, nichts auffälliges haben, da naturgemäss ein derartiges, aus verschiedenen Bestandtheilen zusammengesetztes System weit besser der Vielfältigkeit der Aufgabe sich adaptiren kann, als eine einheitliche, in all ihren Theilen gleichwerthige Protoplasmamasse. Ich glaube auch mit diesen Annahmen nicht aus dem Rahmen der jetzt herrschenden Vorstellungen herauszutreten, und möchte ich nach dieser Richtung hin nur auf die bedeutungsvollen Untersuchungen von Arnold Brass hinweisen, der in einfachst gebauten Zellen — Amöben etc. —

verschiedene Plasmaarten — Nahrungs-, Athmungs-, Bewegungs-, Nährplasma — anatomisch differenzirte.

Es erklären sich durch diese Annahmen leicht die paradoxen Erscheinungen, die wir bei den verschiedenen Einführungsweisen des Indophenols gefunden haben. Injiciren wir einem Thiere subcutan Indophenolweiss, so circuliren im Blute nur allerfeinste Indophenolkörnchen Dieselben können wegen ihrer Feinheit aus den Secretionsflächen der nicht reductionskräftigen Territorien (Paraplasma, sauerstoffreiches Protoplasma) leicht austreten, und finden wir daher unter diesen Verhältnissen einen intensiv blauen Urin bei nur Weiss enthaltendem Parenchym. Anders liegen die Verhältnisse, wenn, wie bei directer Infusion, im Blute gröbere Körnchen in grösserer Menge vorhanden sind; es gelangen dieselben wegen der grobporösen Beschaffenheit der Aufnahmeflächen leicht in die Nierenzellen, können dieselben jedoch, da die Abgabeflächen im allgemeinen feinmaschiger sind, nicht als solche verlassen und häufen sich daher in den sauerstoffgesättigten Territorien der Zelle, insbesondere in dem sauerstoffreichen Protoplasma an. Hierdurch wird die primäre, oft recht beträchtliche Verbläuung der Nierenrinde bewirkt. Diejenigen Indophenolkörnchen, die ins centrale reductionskräftige Protoplasma gelangen, werden daselbst zu löslichen Producten umgewandelt und als solche ausgeschieden. Es erklärt diese Anschauungsweise leicht, wie geringe Korndifferenzen es bewirken können, dass bald eine Indophenolweiss-haltige Niere ein blaues Secret, eine primär verbläute Niere ein nur die Reductionsproducte enthaltendes liefern kann.

Selbstverständlich trage ich kein Bedenken, einen Theil der Gesichtspunkte, die ich für die Drüsen erörtert habe, auch auf die Gesammtheit der Organe zu übertragen. Allen Zellen ist gemeinsam, dass in ihre Zusammensetzung die beiden Zellconstituentien Protoplasma und Paraplasma eingehen, und werden wir kaum fehl gehen, wenn wir allerorts im Paraplasma freien, im Protoplasma gebundenen Sauerstoff annehmen. Es werden daher im Paraplasma die durch indifferenten Sauerstoff oxydablen Verbindungen die betreffende Umwandlung erfahren müssen. Solcherlei dürfte im Innern des sauerstoffungesättigten Protoplasmas im Allgemeinen — mit Ausnahme der wenigen, meistbegünstigten Organe — nicht stattfinden, sondern dürften hier im Gegentheil indifferente, d. h. nicht eigentlich assimilationsfähige Verbindungen reducirenden Einflüssen unterworfen sein. Wenn wir daher finden, dass nach Einverleibung bestimmter Substanzen, z. B. Chloral, Derivate einer Reductionsstufe zur Ausscheidung gelangen, so werden wir diese Erscheinung in den meisten Fällen darauf zurückzuführen haben, dass die betreffende Substanz gerade von reductionskräftigen Protoplasmaten excipirt resp. secernirt werde*).

Wenn ich also auch glaube, dass Zellen mit reductionskräftigem, etwa Indophenolweiss bildendem Protoplasma fremdartige Stoffe nicht oxydiren, so gilt das Gleiche selbstverständlich nicht von den Verbindungen, die in die Zusammensetzung des Protoplasmas

---

*) Manche Stoffe werden schon innerhalb des Darmtractus reducirt und wird das entstehende Product, falls es nicht autoxydabel, als solches in die Secrete übergehen können. Es ist daher nicht gestattet, den Urobilingehalt des Urins ohne Weiteres auf eine Reductionskraft der Parenchyme zu beziehen.

eintreten, nach Art von Seitenketten von ihm fixirt werden. — solche assimilationsfähigen Complexe durch den Eintritt in die lebende Substanz leichter der vollkommenen Oxydation, der Verbrennung anheimfallen, kann vernünftiger Weise nicht bezweifelt werden, wenn uns auch ein näherer Einblick in das Wesen dieser Influenz zur Zeit nicht möglich ist. Müssen wir doch erst wissen, was „leben“ bedeutet, ehe wir vom chemischen Standpunkt den Einfluss der Constitution und Lagerung der bindenden und gebundenen Gruppen, der Entfernung und der Art der Sauerstofforte etc. discutiren können. Wie dem auch sei, immerhin ergiebt sich die bedeutsame, teleologisch leicht verständliche Annahme, dass in den Orten von niederer Sauerstoffsättigung, id est der Mehrzahl der Körperparenchyme, der vitalen Verbrennung nur Körper anheimfallen, die, weil assimilationsfähig, *κατ' ἐξοχήν* Nährstoffe des Protoplasmas darstellen.

Schlussbetrachtungen.

In einer Periode, in welcher durch Koch's glanzvolle Entdeckungen die Bacterienforschung in den Vordergrund des medicinischen Denkens getreten, lag die Frage mehr als nahe, ob und in welcher Weise man die von mir gefundenen Thatsachen nach dieser Richtung hin verwerthen könne. Es war verlockend, die Verhältnisse, die ich für den Vertheilungsmodus kleinster Partikelchen gefunden hatte, direct auf Bacterien zu übertragen; jedoch möchte ich bezweifeln, ob solches ohne weiteres zulässig, da die von mir verwandten Farbkörnchen weit kleinere Gebilde darstellen, als die Bacterien, und da man die Verhältnisse lebender, resp. eigener Bewegung fähiger corpuscularer Elemente doch nicht ohne weiteres denen eines Farbkorns gleich setzen darf. Auf jeden Fall sprechen meine Beobachtungen dafür, dass Mikroorganismen besonders an zwei Stellen, der Niere und der Leber, durch einen physiologischen Secretionsakt eliminirt werden können, und erinnere ich hier nur an die Befunde von v. Recklinghausen und Watson Cheyne, die eine renale Ausscheidung der Bacterien beweisen.

Dagegen dürfte die strenge Scheidung, welche ich zwischen dem Protoplasma und Paraplasma aufstelle, doch ein höheres Interesse beanspruchen. Schliesst man sich der modernen Zeitrichtung an, so kann man nicht umhin, wenigstens bei einem Theil der Infectionskrankheiten die Vernichtung der Krankheitserreger auf Lebensäusserung von Zellen zurückzuführen, die die Materia peccans in sich aufnehmen und ertödten. Ich möchte nun auf Grund meiner Beobachtungen einen einfachen Modus annehmen, durch welchen bestimmte Arten von Mikroorganismen innerhalb der Zelle ertödtet werden können, ohne dass man der letzteren erst eigenartige und besondere Leistungen, etwa die Bildung besonderer Giftstoffe oder Fermente, zuschreiben müsste. Ich habe schon wiederholt und mit aller Entschiedenheit betont, dass das Paraplasma der Zelle als sauerstoffhaltig, das Protoplasma als sauerstofffrei und höchst sauerstoffgierig anzusehen sei. Es werden daher Mikroorganismen, die ohne freien Sauerstoff nicht existiren können, in beiden Territorien ganz verschiedene Lebensbedingungen antreffen, indem sie nur im Paraplasma bestehen können, im Protoplasma erstieken müssen.

In der That scheint die Fähigkeit, vollkommen ohne freien Sauerstoff auskommen zu können, die nach Koch's Untersuchungen dem Bacillus des malignen Oedems zukommt, keine allgemeine Eigenschaft der pathogenen Bacterien zu sein; und erwähne ich nur den Milzbrandbacillus, der schon in der Localisation im Blute und Geweben (Lunge, Nierenglomerulus) seine maximale Sauerstoffgier verräth. Sogar ein so exquisit intracellulär vegetirender Organismus, wie der Tuberkelbacillus, scheint freien Sauer-

stoff nicht entbehren zu können. Wenigstens ist es sicher erlaubt, die von Koch gefundene Thatsache, dass die Cultur der Bacillen im Serum nur gelingt, wenn die Aussaat auf der Oberfläche schwimmen blieb, in Bouillon nur dann, wenn bei genügender Oberfläche eine 1 Cm. nicht übersehreitende Flüssigkeitshöhe innegehalten wurde, nach dieser Richtung zu verwerthen.

Ich habe früher schon gezeigt, dass die gröberen Körnungen leicht in gewisse Zellen (Leber, Niere) eindringen und dieselben nur schwer verlassen, und stehe ich nicht an, dies auch für Bacterien anzunehmen, da diese auch verhältnissmässig grosse Elemente darstellen. Dringen mithin sauerstoffbedürftige Bacterien in die Zelle, genauer in das Paraplasma ein, so können sie sich in diesem anhäufen und vermehren, falls sie sonst günstige Lebensbedingungen finden. Ich habe nun früher schon erwähnt, dass sich unter solchen Verhältnissen die Grenzmembran allmälig den neuen Bedingungen anpasst, und schliesslich auch Körnchen durchlässt, die sie zunächst nicht passiren liess. Aehnliches wird wohl bei bacterienhaltigen Zellen stattfinden und daher eine schädliche Wirkung acrober Bacterien um so weniger zur Geltung kommen, je schneller diese Schutzvorrichtung in Action tritt.

Vielleicht lässt sich dieser Gesichtspunkt zur Erklärung gewisser Fälle erworbener Immunität heranziehen, indem man dem Protoplasma eine durch Uebung erlangte Fähigkeit vindicirt, bestimmte Bacterien, die ins Paraplasma dringen, schnell in sich aufnehmen zu können. Die hier entwickelte Anschauung nähert sich sehr der bekannten, von Metschnikoff ausgesprochenen Theorie, der ebenfalls den Zweck der präventiven Impfung darin sieht, dass durch

allmälige Gewöhnung die Mesodermzellen zur Aufnahme der von ihnen zunächst unberührt gelassenen Parasiten befähigt werden. Der Unterschied, der zwischen beiden Anschauungen thatsächlich besteht, begründet sich darin, dass Metschnikoff ausschliesslich das Verhalten der contractilen Bindegewebszellen, insbesondere der weissen Blutkörperchen ins Auge gefasst hat, während ich von den höher organisirten Parenchymzellen ausgegangen bin, in denen die Aufnahme der Baeterien durch das Paraplasma, nicht wie bei den Leukocyten durch das Protoplasma erfolgt. Man sieht leicht, dass man bei den von mir beobachteten Zellen nicht die Gesammtheit, sondern nur einen Theil, das Protoplasma, mit den Phagoeyten Metschnikoff's identificiren kann, und ergiebt sich unter dieser Voraussetzung eine volle Uebereinstimmung beider Ansichten.

In welcher Weise die Tödtung der Pilze erfolgt, ist von Metschnikoff nicht näher erörtert, und dürfte hier vielfach die von mir gegebene Erklärung ergänzend eintreten, die darin gipfelt, dass das sauerstoffgierige Protoplasma die Baeterien von der Sauerstoffzufuhr abschneidet und, falls sie denselben nicht entbehren können, ihrer Lebensbedingung beraubt.

Gedruckt bei L. Schumacher in Berlin.

WELLCOME LIBRARY